

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Katedra farmakologie a toxikologie

Kristýna Zábranská

**SLEDOVÁNÍ VÝDEJE LÉKŮ S NÁVYKOVÝM
POTENCIÁLEM V LÉKÁRNĚ**

Rigorózní práce

Vedoucí rigorózní práce : Prof. MUDr. Zdeněk Fendrych, CSc.
Hradec Králové 2008

Chtěla bych poděkovat Prof. MUDr. Zdeňku Fendrychovi a Prof. MUDr. Peterovi Višňovskému za odborné vedení a pomoc při práci, a všem, kteří byli jakkoliv nápomocni při vypracování této práce, zvláště majitelům lékárny, manželům Hubíkovým, za pomoc a poskytnutí potřebných dat.

OBSAH

I. ÚVOD	5
II. TEORETICKÁ ČÁST	7
1. VYMEZENÍ ZÁKLADNÍCH POJMŮ.....	7
2. ÚVOD DO PROBLEMATIKY LÉKOVÉ ZÁVISLOSTI.....	10
2.1 PRÁVNÍ ASPEKTY	12
2.2 PSYCHOLOGICKÉ A SPOLEČENSKÉ ASPEKTY ZNEUŽÍVÁNÍ NÁVYKOVÝCH LÁTEK.	16
2.3 VLIV OSOBNOSTI PACIENTA	17
2.4 VLIV LÉKAŘE.....	18
2.5 NEJČASTĚJI ZNEUŽÍVANÉ SKUPINY LÉČIV	20
2.5.1 ANALGETIKA	21
2.5.1.1 ÚVOD	21
2.5.1.2 OPIOIDNÍ ANALGETIKA.....	22
2.5.1.3. NESTEROIDNÍ ANTIFLOGISTIKA.....	32
2.5.1.4 KOMBINOVANÁ ANALGETIKA A ZÁVISLOST	39
2.5.2 SEDATIVA A HYPNOTIKA	57
2.5.2.1 ÚVOD	57
2.5.2.2 ROZDĚLENÍ HYPNOTIK PODLE ÚČINKU.....	61
2.5.2.3 LÉKY JINÝCH TERAPEUTICKÝCH SKUPIN SE SEDATIVNÍM ÚČINKEM.....	67
2.5.3 BENZODIAZEPINY	70
2.5.3.1 ÚVOD.....	70
2.5.3.2 ROZDĚLENÍ BENZODIAZEPINOVÝCH HYPNOTIK.....	76
2.5.3.3 INTOXIKACE, NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY, TOLERANCE, ODVYKACÍ STAV A ZÁVISLOST U BENZODIAZEPINŮ.....	88
2.5.3.4 BENZODIAZEPINY JAKO SOUČÁST ŠIRŠÍHO DROGOVÉHO PROBLÉMU	99

2.5.4 3.GENERACE – NEBENZODIAZEPINOVÁ HYYPNOTIKA:	
ZOLPIDEM, ZOPIKLON, ZALEPLON.....	103
2.5.4.1 ÚVOD	103
2.5.4.2 ÚČINNÉ LÁTKY	104
III. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	113
1. POPIS STUDIE	113
2. METODIKA	116
3. TABULKY A GRAFY	117
4. VÝSLEDKY	120
IV. DISKUSE	139
V. ZÁVĚR.....	159
VI. SOUHRN	163
SUMMARY.....	164
VII. PŘÍLOHY	165
VII. POUŽITÁ LITERATURA.....	206

I. ÚVOD

Problematice lékové závislosti nebylo v minulých letech věnováno mnoho pozornosti, avšak v poslední době se situace začíná měnit. Zveřejnění výsledků řady průzkumů neterapeutického užívání léků v populaci, především v USA, ale také vysoká spotřeba některých léčiv a narůstající počet fatálních intoxikací léky, byly alarmujícím podnětem ke změně situace.

V březnu 2007 byla publikována Výroční zpráva Mezinárodního kontrolního úřadu pro narkotika při OSN, která uvádí, že na lécích je závislých víc lidí, než na heroinu, kokainu nebo jiných drogách s výjimkou marihuany. Podle OSN zneužívání a pašování léků na předpis začíná převažovat nad zneužíváním drog. V mnoha případech se již léčiva obsahující narkotické a psychotropní látky stávají hlavní zneužívanou drogou a nejsou již užívány jen jako náhražka. Poptávka po těchto lécích je tak vysoká, že vzniká nový problém – a tím je výroba falešných léků.¹

Zneužívání léků nabylo obrovských rozměrů především v USA. Podle posledních studií, počet lidí, kteří užívají léky z jiných než léčebných důvodů, se oproti situaci před deseti lety zdvojnásobil.

Nadužívání léků a také jejich zneužívání narůstá i v Evropě, např. ve Skandinávii a Francii.² V r. 2005 se Francie zařadila na první místo v Evropě v užívání psychofarmak - minimálně jednou za rok si vezme nějakou psychotropní látku každý čtvrtý dospělý člověk.³ Podle Josefa Radimeckého² se dá odhadnout, že závislých na lécích je tři až pět procent populace, podobně jako na alkoholu, nebo na marihuaně. Nejčastěji se jedná o léky ze skupiny analgetik, stimulantů a sedativ, především benzodiazepiny.

Část léků s návykovým potenciálem (např. některá kombinovaná analgetika) je mimo kontrolu preskripce a o rozsahu jejich zneužívání nejsou vždy k dispozici přesné údaje.⁴

Cílem experimentální části této práce bylo sledování a analýza preskripce léčivých přípravků s návykovým potenciálem po dobu 12 měsíců (leden 2006 – prosinec 2006) u pacientů v lékárně v Bystřici pod Hostýnem (Lékárna Centrum, ul. Dolní, Bystřice pod Hostýnem) a porovnání s výsledky

podobných studií, které byly provedeny v minulých letech v jiných českých městech a s výsledky studií mezinárodních.

Mezi sledované přípravky byly zařazeny ty, jejichž preskripce není přísně evidována a vázána na recepty s modrým pruhem. Z analgetik, které mají návykový potenciál, se tedy jednalo o přípravky s obsahem tramadolu a o analgetické směsi - Alnagon, Korylan a Zaldiar. Dále byla sledována preskripce všech přípravků s obsahem některého z benzodiazepinů, ať už s účinkem hypnotickým či anxiolytickým. A do sledování byla zařazena i 3. generace hypnotik - nebenzodiazepinových analogů, u nichž se zpočátku riziko vzniku závislosti nepředpokládalo, avšak bylo potvrzeno několika studiemi. Z této skupiny látek byly ve sledovaném období v lékárně vydávány pouze přípravky s obsahem zolpidemu.

U všech skupin léčivých přípravků byla porovnáována také četnost jejich výdejů mužům a ženám a také v jednotlivých věkových skupinách.

Data byla získána jak z receptů samotných, tak pomocí lékárenského počítačového programu Pharmis. Dále byla zpracována pomocí programů Word a Excel. Další informace byly získány především prostřednictvím internetu.

II. TEORETICKÁ ČÁST

1. VYMEZENÍ ZÁKLADNÍCH POJMŮ

Psychoaktivní látka je látka, která vyvolává závislost, je předmětem zneužívání, může (ne vždy a ne u každého) vyvolat potřebu opakovaného užívání. Naše legislativa užívá pojem návyková látka.⁵

Droga je jakákoliv látka, která, je-li vpravena do živého organismu, může pozměnit jednu nebo více jeho funkcí a vyvolat závislost. Od roku 1971 jsou drogy v odborné terminologii označovány jako omamné a psychotropní látky.⁶ Dle Mezinárodní klasifikace chorob - desátá revize (MKN-10) se pod pojmem droga rozumí psychoaktivní látka vyvolávající závislost.^{7: 8}

Akutní intoxikace je přechodný stav následující po užití psychoaktivní látky. Je charakterizován poruchou vědomí, poznávání, vnímání, emotivity nebo chování. K tomu přistupuje narušení fyziologických funkcí, někdy s trvalými až fatálními následky.

Chronická intoxikace je stav vyvolaný dlouhodobým zneužíváním psychoaktivních látek. Může vést k trvalému poškození organismu. Změny se týkají fyziologických, psychických i behaviorálních funkcí.

Látková závislost je psychický a někdy i fyzický stav charakterizovaný změnami chování a dalšími reakcemi, které vždy zahrnují nutkání užívat drogu pravidelně pro její psychické účinky⁵, přání změnit prožívání reality, tendenci ke zvyšování dávek, neschopnost omezit dané chování (užívání drogy)⁹, potřebu zabránit vzniku nepříjemných stavů vznikajících při nepřítomnosti drogy v organismu.

Euforie je návykovou látkou vyvolaný subjektivní pocit pohody, až povznesené dobré nálady, energie⁵ (high).¹⁰

Návyk (tolerance) je nutnost zvyšovat dávku pro dosažení euforizujícího účinku.

Farmakodynamická (tkáňová) tolerance souvisí s fyzickou závislostí, odráží adaptaci tkání na opakovanou přítomnost látky v organismu; vysvětluje se změnami počtu nebo citlivosti receptorů.

Farmakokinetická (metabolická) tolerance je důsledkem enzymové indukce jako urychlení metabolismu.

Podmíněná (naučená) tolerance se vysvětluje získaným ovládním motoriky, podmíněnou reakcí na podnět.⁵

Syndrom závislosti je seskupení behaviorálních, kognitivních a fyziologických fenoménů, které se vyvinou po opakovaném požití psychoaktivní látky.¹¹ Má diagnostická kritéria. V průběhu jednoho roku by se měly vyskytovat po dobu alespoň jednoho měsíce nebo opakovaně v kratších obdobích společně tři nebo více těchto projevů:

- silná touha, pocit nutkání získat látku (angl. „craving“);
- zhoršená schopnost sebeovládání ve vztahu k látce;
- *projevy odvykacího stavu (abstinenčního syndromu; angl. „withdrawal syndrome“) při náhlé redukci dávek nebo úplném vysazení látky;*
- *důkaz tolerance; k dosažení žádaného účinku je nutná prokazatelně větší dávka látky než na začátku užívání; tatáž dávka vede ke stále menšímu účinku;*
- opuštění či redukce zálib, zájmů, koníčků v důsledku užívání látky;
- trvalé užívání látky přes jasné důkazy o škodlivých následcích pro postiženého.

Pro fyzickou závislost svědčí přítomnost zvýrazněných bodů.⁵

Syndrom závislosti může být:

- pro specifickou látku
- pro třídu látek
- pro širší spektrum farmakologicky odlišných psychoaktivních substancí.¹²

Psychická závislost se projevuje nutkáním látku znovu užít; nebezpečné abstinenční příznaky nevznikají. Návykové látky aktivují dopaminergní neurony ve středním mozku s projekcí do nukleus accumbens a do limbického systému. Kromě dopaminu se v procesu zúčastňují i další neurotransmitery. Psychická závislost obvykle předchází závislost fyzickou.⁵

Fyzická závislost se manifestuje při náhlém vysazení nebo při výrazné redukci dávek jako tzv. odvykací stav (abstinenční syndrom). Odráží adaptaci

organismu na opakované působení drogy. Rychlost nástupu abstinčního syndromu i závažnost jeho projevů souvisí s kinetickými vlastnostmi látky, zejména jejím poločasem. U látek s krátkým poločasem se stav rozvíjí rychle a příznaky jsou vystupňované. U látek s dlouhým poločasem je nástup pomalý, příznaky jsou méně výrazné, trvání odvykacího stavu delší.⁷

Prekurzor je předstupeň konečného stadia chemické látky (drogy). Pojem přímý (immediate) prekurzor se obvykle užívá pro prekurzor, který je posledním krokem ke konečné podobě výrobku.¹³

Zneužívání (abúzus) je takový způsob užívání psychoaktivní látky, který má za následek poškození zdraví, a to somatické nebo psychické.⁵

Současné mezinárodní smlouvy o kontrole drog pokládají za zneužívání drog užívání každé látky ze seznamu kontrolovaných látek pro účely jiné než lékařské a vědecké. V tomto případě lze hovořit i o nezákonném užívání. Pojem zneužívání se vztahuje i na užívání léků bez léčebných důvodů, včetně užívání předepsaných léčiv v nadměrných dávkách nebo nadměrně často.¹³

Zneužívání léků je aplikace léku z jiného než terapeutického důvodu nebo v neobyvykle vysokých dávkách po neobyvykle dlouhou dobu.

Zneužívané látky :

- opioidy
- ostatní látky tlumící CNS (anxiolytika, sedativa, hypnotika)
- psychostimulancia
- halucinogeny a tzv. taneční drogy
- ostatní farmaka.¹¹

Zákon o návykových látkách č. 223/2003 Sb., a změně některých dalších zákonů, ve znění pozdějších předpisů, který upravil zákon č. 167/1998 Sb., o návykových látkách¹⁴, je klíčovou mimotrestní normou upravující zacházení s omamnými a psychotropními přípravky a prekurzory. Oprávněné, legální zacházení s omamnými a psychotropními látkami, přípravky a prekurzory je v zásadě možné pouze na základě zvláštního povolení, které vydává Ministerstvo zdravotnictví. Jestliže v konkrétním případě není takové povolení vydáno, jde o neoprávněné, nelegální zacházení s těmito látkami, které může být postiženo podle trestního nebo přestupkového zákona.¹³

2. ÚVOD DO PROBLEMATIKY LÉKOVÉ ZÁVISLOSTI

Zneužívání léků a léková závislost jsou závažnými fenomény. Představují stinnou stránku jinak pozitivního rozvoje farmakologie a psychofarmakoterapie. Ve svých důsledcích mohou vést k závažným zdravotním a ekonomickým následkům.¹⁵

Užívání léků z jiných než léčebných důvodů narůstá od 90.let minulého století. Lékaři jsou tak stavěni před dilema minimalizace zneužívání léků, aniž by bylo nutné dělat ústupky u pacientů s oprávněnou potřebou léčivých přípravků.¹⁶

Navíc možnost vzniku závislosti se v minulosti projevila i u přípravků, u nichž se původně nepředpokládala. A proto je nutné toto riziko zvažovat i u nových přípravků.

Obecně existují **dva hlavní trendy zneužívání farmaceutických výrobků**. V prvním případě je lék zpravidla původně předepsán lékařem, ale pacient si na něm následně vytváří závislost, většinou psychického původu. Jediněc očekává od léku, na nějž si vytvořil psychickou vazbu, mnohem více, než kolik od něj očekává lékař, který lék předepsal. Nadužívání léků je časté zvláště u lidí dlouhodobě vystavených stresovým situacím.

Charakteristickými fázemi přechodu od léčby k zneužívání jsou:

- strach z případného nedostatku léků;
- poptávka po neoprávněném množství látky;
- návštěvy různých lékařů ve snaze shromáždit požadované množství.¹⁷

Pacient pak lék často kontinuálně užívá bez vědomí, že se jedná o preparát, na který může vzniknout závislost, zejména při dlouhodobém užívání nebo při užívání vyšších než doporučených dávek. U volně prodejných léků může hrát určitou roli nedostatečná informovanost pacienta o riziku vzniku návyku.

V druhém případě není zneužívání farmak spojeno s lékařskou praxí. Mnoho mladých lidí, kteří mají sklon k abúzu ostatních drog, přitahují léky s psychoaktivními účinky.¹⁷ Může se přitom jednat o kompozitní léky překvapivě

snadno dostupné.¹⁵ K získání potřebného typu a množství těchto látek používají nejrůznější nezákonné postupy - krádeže v lékárnách, falšování lékařských předpisů apod. Často se obracejí na ilegální trh. Oba tyto trendy se u nás široce rozvinuly zejména ve specifických podmínkách drogové scény socialistického Československa.

Pro dosažení silnějšího účinku toxikomané farmaceutické přípravky kombinují. Nejběžnější kombinace jsou antitusika se sedativy a hypnotiky, analgetika s psychostimulancii, antihistaminika s meskalinem. Jindy se kombinují protichůdně účinné léky: opiáty s budivými aminy, hašiš s antitusiky nebo trankvilizéry.¹⁷

Zneužívání léků a závislost jsou známé u mladistvých a mladých pacientů, ale nejvíce postižených je ve středním, případně vyšším věku, podobně jako je to u pacientů se závislostí na alkoholu.

Lékové závislosti se dosti podceňují a pokládají se za méně problematické ve srovnání se závislostmi na jiných drogách. Jsou však velmi úporné a obtížně léčitelné, detoxifikace je často dlouhodobou záležitostí. Kauzálním postupem je pomalé snižování dávek užívaných preparátů, event. jejich postupné nahrazování podobnými látkami s delším biologickým poločasem. Podmínkou úzdravy je úplná abstinence, včetně abstinence od alkoholu vzhledem ke zkřížené toleranci mezi alkoholem a benzodiazepiny, resp. barbituráty.¹⁸

Identifikovat lékovou závislost je nepochybně složité jak z důvodu proměňování lékařů, tak z hlediska vnímání společnosti, co ještě je přiměřené užívání léčiv.

Užívání léků se v některých případech vyznačuje vyšším rizikem než přínosem, především se jedná o stupňování dávek užívané látky bez konzultace s lékařem, užívání pro účinky jako je „high“, pokračování v užívání ačkoli má již negativní následky a předzásobování se látkou. Tabulka č. 1 uvádí praktický přístup k definici lékové závislosti.¹⁹

2.1 Právní aspekty

Právní aspekty preskripce léčiv s návykovým potenciálem jsou u nás odlišné od podmínek v USA. V USA je platnou právní normou Controlled Substances Act z roku 1970. Rozděluje látky na základě léčebné hodnoty, potenciálního rizika zneužívání a relativní bezpečnosti jednotlivých léků do 5 tříd (tab.č 2). V našich podmínkách vymezuje zacházení s návykovými látkami zákon č. 223/2003 Sb., o návykových látkách a změně některých dalších zákonů, ve znění pozdějších předpisů, který upravil zákon č. 167/1998 Sb. o návykových látkách. V přílohách zákona jsou návykové látky rozděleny do osmi základních kategorií - na omamné látky skupiny I. až IV. a psychotropní látky skupiny I až IV.

Omamné látky (OL) skupiny IV. a psychotropní látky (PL) skupiny I. korespondují s látkami řazenými americkými autory do I. třídy návykových látek.

Třída II návykových odpovídá v našich podmínkách OL I. (např. morfin, methadon, oxycodon, fentanyl) a PL II. (např. amfetamin, secobarbital). Léčiva zařazená v těchto skupinách mohou být u nás vydána pouze na recept nebo žádanku s modrým pruhem, což jsou přísně zúčtovatelné tiskopisy, jejichž získávání, zacházení s nimi, uchovávání, evidence a likvidace podléhá zákonným ustanovením. Na rozdíl od USA nemůže vydání těchto léčiv proběhnout na základě telefonátu nebo odfaxovaného receptu s příslibem dodatečného dodání originálu.

Množství předepsaného přípravku není v ČR limitováno počtem dnů. V USA musí být léky zahrnuté do třídy II písemně předepisovány nejdéle na 30 dnů, přičemž lékárník pacientovi nesmí žádný další přípravek tohoto typu vydat, dokud jeho lékař nevystaví nový recept. V naléhavých případech ovšem mohou být recepty na omezená množství léků patřících do třídy II lékárně doručeny telefonicky nebo faxem za předpokladu, že budou během následujících 72 hodin dodány i v písemné formě. U léků ve třídách III, IV a V je povoleno doplnit nemocnému jejich zásoby až pětkrát.

Některé přípravky s obsahem léčiv vázaných na přísně zúčtovatelné tiskopisy lze vydat na běžný recepturní předpis v případě, že návyková látka je

uvedena v příloze 8 zákona č. 167/1998 Sb. a její obsah v jednotce lékové formy nepřevyšuje stanovený limit. Jedná se např. o přípravky s obsahem diphenoxylátu do 2,5 mg nebo kodeinu do 100 mg na jednotku lékové formy. Všechny návykové látky mohou být u nás vydány pouze jednorázově, nikoli opakovaně, zatímco v USA lze uskutečnit až pět výběrů na jeden lékařský předpis, pokud jde o léčivo s nižším potenciálem lékové závislosti (třída III až V dle klasifikace Isaacsona).

V našich podmínkách léčiva s nižším potenciálem závislosti (tj. OL II a III a PL III a IV) nejsou vázány na recept s modrým pruhem. Lze je předepsat na běžný lékařský předpis, který může však být použit pouze jednorázově, nikoli opakovaně (např. ethylmorfin, dihydrocodein, alprazolam, diazepam).

Tab.č.1: Typy užívání a zneužívání léčivých přípravků vázaných na lékařský předpis.¹⁹

Pojem	Definice	Klinický příklad	Strategie zásahu
Odpovídající užívání	Užívání kontrolovaných látek tak jak bylo předepsáno lékařem pro dané příznaky, bez známek zneužívání nebo závislosti.	10-denní pooperační léčba narkotiky, užívanými tak jak bylo předepsáno.	V předstihu vysvětlit pacientovi užívání narkotik pouze po omezený čas.
Nadužívání / nepatřičné užívání	Užívání kontrolované látky z jiného důvodu, než pro který byl předepsán a/nebo v dávce jiné, než bylo předepsáno lékařem. Nejsou patrné žádné známky zneužívání vedoucí k nezpůsobilosti nebo dysfunkci.	Případ jednorázového užití narkotik dvakrát často, než bylo předepsáno. Užití dříve předepsaných léčiv v případě nového klinického problému bez konzultace s lékařem.	Poučení pacienta o řádném užívání léčivých přípravků.

Pojem	Definice	Klinický příklad	Strategie zásahu
Závislost / zneužívání	Užívání kontrolovaných látek mimo normálně akceptované standardy užívání, vedoucí k nezpůsobilosti a/nebo dysfunkci.	Pokračující zneužívání navzdory intervencím. Užívání narkotik z rekreačních důvodů, nespádající do terapeutických indikací.	Vyjádřit znepokojení empatickým způsobem. Přerušit léčbu, která vedla k závislosti. Konzultovat s odborníkem (látkové závislosti, léčby bolesti).
Katastrofální užívání	Užívání kontrolovaných substancí, které zahrnuje ilegální aktivity nebo stavějící pacienta do přímého ohrožení.	Falšování lékařských předpisů nebo prodej kontrolovaných substancí. Předávkování.	Bezodkladné ukončení preskripce kontrolovaných substancí. Konzultace s odborníkem v oboru látkové závislosti. Upozornění zákonných autorit je shledáno nutným.

Tab.č.2: Třídy sledovaných látek.^{14; 19}

Třída		Příklady
I	<p>Vysoký návykový potenciál. Žádné uznávané léčebné indikace.</p>	<p><i>heroin, marihuana, dietylamid kyseliny lysergové, meskalin</i></p>
II	<p>Vysoký návykový potenciál. Uznávané léčebné indikace s přísnými omezeními. Mohou vést k vážným psychickým a fyzickým závislostem.</p>	<p><i>morfin, kodein, methadon, oxycodon, hydromorphon, meperidin, fentanyl, kokain, amfetaminy, dronabinol, secobarbital</i></p>
III	<p>Uznávané léčebné využití. Návykový potenciál látek menší než u třídy II.</p>	<p><i>preparáty s limitovaným množstvím sledovaných substancí (np. paracetamol s kodeinem nebo hydrocodonem), buprenorphin</i></p>
IV	<p>Uznávané léčebné využití. Návykový potenciál látek menší než u třídy III.</p>	<p><i>propoxyphen, pentazocin, phentermin, phenobarbital, benzodiazepiny</i></p>
V	<p>Uznávané léčebné využití. Návykový potenciál látek menší než u třídy IV.</p>	<p><i>preparáty s limitovaným množstvím určitých opioidů a stimulancií, zahrnující mnohá antitusika a antidiarhoika, která jsou často OTC (np. diphenoxylát s atropinem)</i></p>

2.2 Psychologické a společenské aspekty zneužívání návykových látek.

Isaacson ve svém článku označil americkou kulturu za "kulturu pilulky na každou nemoc" a naráží tak na rostoucí společenský trend "řešit zdravotní potíže farmakologickou léčbou", častý zejména ve vyspělých zemích. Tendence "zachraňovat léky" samozřejmě zvyšují i riziko zneužívání léčiv s potenciálem lékové závislosti.

"Závislost" na lécích však nemusí být pozorována pouze u návykových látek, ale i u nenávykových léčiv, např. u starých pacientů léčených polyfarmakoterapií. Nadužívání léků u seniorů je problémem zejména v České republice, což prokázala evropská studie AdHOC (Aged in HHome Care, 2001 - 2003, Geriatrická klinika 1. LF UK a VFN). Z jedenácti evropských zemí hodnocených v této studii byl výskyt polyfarmakoterapie ve stáří nejvyšší právě v naší republice. Více než 30 % seniorů v reprezentativním souboru pražské domácí péče užívalo devět a více léků.

Riziko zneužívání návykových léků významně roste při polyfarmakoterapii a u starých nemocných, kde léčba představuje důležitý rituál dne.¹⁴

Z dlouhodobějšího hlediska je nutné si uvědomit, že nadužívání léků vytváří klima náchylné k drogám. Například jestliže rodiče hojně užívají nejrůznější „uklidňující“ nebo naopak „povzbuzující“ tablety, děti vyšlé z tohoto prostředí snáze překonávají bariéru, která je odděluje od zneužívání drog.¹⁷

Podobně jako při závislosti na alkoholu se pacient závislý na lécích jen těžko vyrovnává s představou, že by se měl zcela vzdát užívání látky, jejíž konzumace je legální, všeobecně rozšířená, považovaná za „normální“ a někdy dokonce propagovaná, která mu sice způsobuje řadu problémů, ale současně si bez ní nedokáže představit řešení svých potíží.

Dalším problémem je, že lékové závislosti často probíhají skrytě (jde prakticky o jedinou závislost, která nemá své společenství, své rituály atd.) a často za podpory rodiny a zdravotnického systému.¹⁸

2.3 Vliv osobnosti pacienta

Nejen pacienti, ale také mladí lidé užívající léky z neterapeutických důvodů, nevidí na užívání léků nic špatného. Jsou schvalovány kontrolními úřady, podává jim je běžně lékař - a tak jsou léky při jejich zneužívání považovány často za bezpečnější než zneužívání zakázaných či "pouličních" drog.^{20; 21}

Nejvíce jsou zneužívány a předmětem nezákonných praktik se nejčastěji stávají přípravky, jejichž účinek nastupuje rychle a je silný, např. hydrocodon, oxycodon, alprazolam.^{14; 21; 22; 23} Látky s pomalým nástupem účinku nebo s postupným uvolňováním byly v minulosti zneužívány méně často. Naproti tomu, jsou-li preparáty s postupným uvolňováním rozbity, rozpuštěny a injikovány, jejich nástup účinku je rychlý a intenzivní.

Nadužívání léků lze spíše předpokládat u lidí s anamnézou alkoholismu nebo drogové závislosti.

Varovná znamení týkající se vztahu pacienta k lékům:

- Zajímá se o lék více než o své zdravotní obtíže.
- Udává nesnášenlivost řady léčiv.
- Říká, že nemůže užívat generika.
- Odmítá diagnostická vyšetření a konzultaci.
- Je o lécích podrobně informován.
- Říká: "Jste jediný člověk, který mi může pomoci."
- Uvádí, že ztratil předchozí recept.¹⁹

Obecné faktory vyššího rizika závislosti na lécích:

- Ženské pohlaví
- Mladší věk
- Starší věk
- Bílá rasa
- Vyšší vzdělání
- Menší fyzické zdraví
- Psychické onemocnění.²⁴

2.4 Vliv lékaře

Faktory ovlivňované lékařem a spojené se zneužíváním předepisovaných léčiv (v literatuře bývají označovány pod pojem "čtyři D"):

- Označení **dated (zaostalí)** si zaslouží lékaři, kteří nedrží krok s novými medicínskými poznatky a předepisují starší léky s větším rizikem zneužívání bez ohledu na pravidla bezpečné preskripce.
- **Duped (podvádění)** jsou takoví, kteří se nechají svými pacienty ošálit.
- Jako **dishonest (nečestní)** se označují lékaři - není jich mnoho - zpronevřující sledované látky kvůli vlastnímu materiálnímu zisku.
- Za **disabled (postižené)** jsou považováni ti, kteří sledované látky získané díky vlastním receptům zneužívají sami nebo kteří je předepisují členům své rodiny s podobnými problémy.¹⁹

Lékovou závislost mezi lékaři není snadné odhadnout, s největší pravděpodobností bude stejná jako v celé populaci (okolo 10%-15%). Může se snadno rozvinout na základě snadné dostupnosti, v kombinaci se stresujícím prostředím a prací na směny. U sester byl rovněž zjištěn častější typ osobnosti s potřebou vyhledávat zážitky. K tomu se připojuje sklon k "sebediagnóze" a k sebeléčbě" v případě pocitů bolesti, úzkosti a deprese. Tento sklon je posílen rozsáhlými farmakologickými znalostmi a běžnou administrací léků pacientům. Existuje také názor, že konstantní expozice projevům příjemných prožitků u pacientů po podání opioidů může zdravotníky lákat, aby také získali zkušenost s účinkem podaného opioidu.²⁵

Mezi další rizikové postoje lékařů patří názor, že veškeré obtíže nemocných lze nejlépe řešit vystavením receptu ("*medikační mánie*"), snaha zabývat se všemi problémy pacientů ("*přebujelé pravomoci*", *mesiášský komplex*) a neschopnost jim cokoli odmítnout ("*konfrontační fobie*"). Jejich důsledkem bývá zvýšený sklon k předepisování léčiv, častější preskripce

z neurčitých důvodů a neschopnost vymanit se z předepisování sledovaných látek, které již jednou bylo zahájeno.¹⁴

Ze čtyř "D" neracionální preskripce návykových léků, uváděných americkými autory, se v oblasti nejčastěji zneužívaných psychotropních léčiv (anxiolytika, psychostimulancia a sedativa), uplatňují zejména stereotypy v předepisování starých léků a snaha vyhovět přáním/požadavkům nemocného.²⁶

Lékaři také podhodnocují rizika spojená s preskripčními látkami, takže jejich léčba u některých onemocnění může být neadekvátní.

Podle Washingtonského průzkumu 18% lékařů by předepsalo benzodiazepiny (BZD) pacientovi, u něhož byli informováni o současném abúzu alkoholu.²⁷

Podle studie, jíž se zúčastnilo 33 lékařů (průměrný věk 47 let), vnímají lékaři BZD jako efektivní léčbu anxiety, s rychlým účinkem a velkým uspokojením pacientů. Souhlasili s tím, že BZD jsou vhodné převážně pro krátkodobou léčbu, ne jako jediný lék pro depresivní poruchy a ne jako léky první volby pro dlouhodobou léčbu anxiety a chronické insomnie. Užívání BZD staršími pacienty neshledávali problematickým, neboť nezaznamenali drug - seeking ani efekt stupňování dávky, které by odpovídalo závislosti. Podceňují také další rizika BZD a neshledávají monitorování a restrikce preskripce BZD jako důležitou otázku medicíny. Lékaři také vyjadřovali skepticismus ohledně rizik dlouhodobého užívání a pesimismus ohledně úspěšnosti zúžení nebo přerušení užívání BZD u pacientů s dlouhodobým užíváním a s dříve nezdařenými pokusy.

Navzdory jejich přesvědčením bylo zjištěno, že v praxi užívá BZD 5-10% jejich starších dospělých pacientů na denní bázi alespoň po dobu tří měsíců. Lékaři rovněž považovali vyzvednutí tohoto problému jako ohrožení jejich smluv s pacienty.²⁸

Nejvíce chyb při farmakologické léčbě poruch spánku souvisí s nekontrolovaným/neřízeným podáváním hypnotik, kdy lékaři z nedostatku času, z pohodlnosti nebo ve snaze vyhovět pacientovi vyžadujícímu hypnotika tyto léky předepisují po dlouhou dobu, aniž by při zahájení léčby pacientovi věnovali dostatek času a vysvětlili strategie postupného vysazování a možných rizik. Léčba hypnotiky by měla být indikována pouze u pacientů s těžkou

poruchou spánku, která významně ovlivňuje jejich denní fungování nebo vyvolává nadměrný distres.²⁹

2.5 Nejčastěji zneužívané skupiny léčiv

Mezi nejčastěji zneužívané skupiny léčiv patří analgetika a hypnosedativa. Jejich hlavním společným účinkem je útlum centrální nervové soustavy (CNS). Po jejich užití dochází k postupné ospalosti, otupělosti, k celkovému útlumu s rozmazanou blábolivou řečí. Může dojít k ataxii, vyhasínání reflexů a při předávkování až k hlubokému bezvědomí - kómatu.

Chronické užívání vede k psychické a somatické závislosti na dané návykové látce, a to i u uživatelů, kteří ji dostávají jako lék na lékařský předpis. Pokud má uživatel obvyklou dávku své drogy, svého léku, nemusí se to nijak výrazněji projevit, pokud nepřekročí svou toleranci. Při chybění léku - drogy se objevuje odvykací syndrom charakterizovaný neklidem, nespavostí, zvýšenou mrzutostí až agresivitou, případně zvětšením nebo znovuobjevením bolestí, zejména po vysazení opioidních analgetik.

Zejména u pacientů závislých na trankvilizérech je dobré mít na zřeteli problematiku **duální diagnózy** (tj. souběžný výskyt duševní poruchy a poruch spojených s užíváním návykových látek) - tyto léky jsou ve většině případů předepsány lékařem v dobré vůli pacientu pomoci od jiných duševních potíží (úzkostnost, depresivní prožívání, nespavost apod.).¹⁸

Již zmiňovaná evropská studie AdHOC prokázala, že v našich podmínkách až 30 % seniorů domácí péče je léčeno benzodiazepiny a téměř 70 % z těchto pacientů trpí klinicky významnou depresí, kde tato léčiva nemají dostatečnou účinnost.^{26; 30}

2.5.1 ANALGETIKA

2.5.1.1 ÚVOD

Analgetika jsou látky, které s dostatečnou selektivitou snižují vnímání bolesti typicky na periferní úrovni s minimálním ovlivněním vědomí, i když ovlivňují i CNS v oblasti talamu a hypotalamu.³¹ Tvoří rozsáhlou skupinu léků s potenciální závislostí, z nichž řada je k dostání bez lékařského předpisu.

Bolest má značný biologický význam - varuje organismus před poškozením a signalizuje přítomnost nemoci, je tedy příznakem (symptomem). Bolest však mnohdy svůj smysl ztrácí, a to v případě, kdy nemocného vysiluje. V krajní situaci může navodit šokový stav, onemocnění zhoršuje a tudíž se sama stává nemocí.¹⁸

Proces vzniku a vnímání bolesti je složitý děj, začínající obvykle podrážděním receptorů bolesti – nociceptorů, umístěných téměř ve všech tkáních.⁶ Už na prvním místě propojení dráhy bolesti v zadních rožích míšních se na přenosu a modulaci bolestivých podnětů z periferie podílí celá řada neurotransmiterových systémů a neurochemických jevů. Primárního přenosu bolesti se zde účastní excitační aminokyseliny a řada neuropeptidů. Modulační roli zde hrají nejen opioidní, GABAergní, serotoninergní, adrenergní, adenzinergní a cholinergní systém, ale i prostaglandiny a oxid dusnatý a asi i další systémy. Tyto poznatky vedly nejen k hledání analgetik s novým mechanismem účinku, ale i k novému pohledu na analgetické kombinace. Ukazuje se totiž, že na přenosu a vnímání bolesti je důležité spolupůsobení a vzájemná souhra jednotlivých mediátorů.³¹

Analgetika můžeme v zásadě rozdělit na dvě základní skupiny, opioidní analgetika a nesteroidní antiflogistika (NSA).

2.5.1.2 OPIOIDNÍ ANALGETIKA

Opioidy jsou farmaka užívaná k tlumení středně silné až silné bolesti (pooperační, poúrazové, onkologické).¹⁸ Některé z látek ze skupiny opioidních analgetik lze za kontrolovaných podmínek podávat v rámci tzv. substituční léčby u závislých na opioidech (např. diolan, kodein, metadon, buprenorfin; poslední dva jmenované jsou schváleny pro substituční léčbu v ČR).¹⁵

Rozdělení, mechanismus účinku, syndrom závislosti a odvykací stav

Podle původu je můžeme dělit na **deriváty opia** (morfin, kodein) nebo látky **polosyntetické** (oxykodon) a **syntetické** (pethidin).

Jejich hlavní efekt je zprostředkován přes speciální receptory v centrálním nervovém systému. V organismu se vyskytují také přirozené opioidní látky³² (opiopeptiny)¹⁸, které se váží na stejné receptory a mají podobný účinek jako farmakologické preparáty.³²

V nervovém systému hraje důležitou neurofyziologickou úlohu systém opioidních mediátorů a jejich receptorů. V CNS jsou popsány tři základní typy opioidních receptorů - mí, delta a kappa. Později byl rozdělen mí a delta receptor na dva subtypy mí s indexem 1 a 2 a kappa na tři subtypy receptorů. Není jasné, jaký je rozdíl ve fyziologických funkcích těchto receptorů. Všechny **opioidní receptory** jsou zodpovědné za analgetické působení. Jejich stimulace způsobí snížené vedení a přenos bolestivých signálů.

Rozložení opioidních receptorů v CNS je nerovnoměrné a souvisí s žádoucími i nežádoucími účinky jejich stimulace. Jejich zastoupení v CNS je následující:

- kortex: kappa > delta > mí
- limbický systém: mí > kappa > delta
- mozkový kmen: mí > delta > kappa
- mícha: mí > delta > kappa.

Název mí receptory je odvozen od hlavního agonisty, morfinu. Podle terminologie IUPHAR (International Union of Pharmacology) se nazývají také OP3 receptory. Stimulace mí receptorů vyvolává analgezií

na supraspinální úrovni, dále euforii, ale také závislost, miózu, depresi dechového centra a centra pro kašel a obstipaci. Analgezie je zprostředkována dominantně mí-1 receptory, zatímco ostatní účinky dominantně mí-2 receptory.

Název receptorů kappa (OP2) je odvozen od hlavního agonisty, ketocyklazocinu. Ligandy, vázající se na kappa receptory, vyvolávají sice také analgezii, ta je však spojena s podstatně menším návykovým potenciálem. Snad vlivem deficitu kappa receptorů v limbickém systému je síla analgetického účinku po jejich stimulaci menší než po stimulaci mí receptorů. Aktivací kappa receptorů vzniká kromě analgezie také sedace a dysforie. Látky stimulující pouze kappa receptory se do praxe nedostaly.

Na delta (OP1) receptory se vážou dominantně endogenní opioidy, enkefaliny; název delta souvisí s agonistou D-Ala-D-Leu enkefalin. Enkefaliny se uvolňují při stresu a zvyšují tak práh bolestivosti, podílejí se také na regulaci hormonů hypofýzy. Receptory delta a kappa způsobují analgezii převážně na míšní úrovni.

Sigma receptory se neřadí do skupiny opioidních receptorů, stimulace těchto receptorů působí tachykardii, excitaci a hypertenzi, ale i dysforii. Na sigma receptory se váže například ketamin.³³

V této souvislosti je nutno podotknout, že dříve tradovaný názor o působení opioidů pouze na úrovni centrálního nervového systému není zcela správný. Výzkumy posledních let prokázaly i „periferní“ působení opiátů. Opiátové receptory byly prokázány v zánětlivé tkáni i v buňkách zánětu (lymfocyty, monocyty, makrofágy).³²

Podle síly analgetického účinku se opioidy dělí na:

- **slabé opioidy** - dihydrokodein, kodein, tramadol, tilidin;
- **silné opioidy** - morfin, fentanyl, oxykodon, buprenorfin, piritramid, sufentanil a další.³⁴

Termíny "slabé" a "silné" opioidy byly hojně užívány farmakology v 70. a 80. letech minulého století pro klasifikaci léků pro klinické studie. Dnes víme, že z klinického i farmakologického hlediska je nejvýznamnější rozdělení³⁵ **podle vztahu k opioidovým receptorům**. Dělíme je na:

- **čisté agonisty** – morfin, bezitramid, petidin, piritramid, dihydrokodein, kodein, fentanyl, sufentanil a další;

- **parciální agonisty** – buprenorfin;
- **smíšené agonisty/antagonisty** - butorfanol, pentazocin, nalbufin. Smíšení antagonisté mohou antagonizovat účinek silnějších opioidních analgetik.³⁴

Dalším důležitým kritériem je dělení na **opioidy s rychlým účinkem** a **opioidy s prodlouženým účinkem**.³⁵

Riziko návyku a zneužívání těchto preparátů je obecně známé, týká se i preparátů, které mají komplexnější mechanismus účinku, než je pouze působení na opioidní receptory (tramadol, tilidin).¹⁵ Riziko vzniku závislosti na opioidech je prakticky nulové u akutní bolesti, minimální a leckdy zanedbatelné u nádorové bolesti a přichází v úvahu jen u chronické nenádorové bolesti.³⁶ Nedávná studie zabývající se užíváním opioidů v rámci primární péče z důvodů bolesti podmíněné nezahoubnými onemocněními zjistila, že předepisovaná léčiva zneužívá až 31 % pacientů.³⁷ Studie v České republice i v USA však prokazují, že silné opioidy bývají podužívány a poddávkovány v oprávněných indikacích z obavy před navozením psychické závislosti (v r. 2001 nebylo v ČR dostatečně tlumeno až 80 % nádorových bolestí).^{26; 27}

Syndrom závislosti se rozvíjí brzy a je pro opioidy typický, s výrazným somatickým odvykacím stavem, který se projevuje „chřipkovými příznaky“, typické jsou bolesti svalů nebo svalové křeče, nauzea a zvracení, průjem, dilatace zornic, slzení doprovázené sekrecí z nosu. Začátek rozvoje, vrchol a odeznívání **abstinenčních příznaků** závisí na poločasu zneužívaného opioidu (např. rozmezí začátku několika hodin u morfia a až jednoho a půl dne u metadonu).

Typická je piloerekce („husí kůže“) a návaly horka či chladu. Stav je doprovázen touhou po opioidu a je úměrný velikosti a biologickému poločasu zneužívané látky.

Samotný **odvykací stav** u jinak zdravého jedince neznamena ohrožení na životě, proto je též možné odvykat i bez farmakologické podpory, která spočívá v podávání kombinace benzodiazepinu, beta-blokátoru a spasmolytika. V současné době je odvykací stav úspěšně zvládnán podáváním částečného agonisty a antagonisty buprenorfinu nebo metadonu.¹⁵

2.5.1.2.1 OPIOIDNÍ AGONISTÉ

Mají vysokou aktivitou na daném receptoru.

Morfin - užíváný injekčně i perorálně. Je lékem volby u nejsilnějších nádorových bolestí. Jeho dávkování je titrováno až do dosažení adekvátní úlevy od bolesti, není u něj znám tzv. stropový efekt. Většina nemocných nepotřebuje více než 200 - 300 mg/den, v individuálních případech lze za den aplikovat 3x 300 mg i více. Morfin se používá buď ve formě vodných roztoků, sirupů, tablet nebo čípků s rychlým uvolňováním, nebo ve formě tablet či suspenzí s řízeným uvolňováním.

Fyzická závislost je charakterizována rozvojem abstinčních příznaků. Vzniká po tří- až čtyřtýdenním podávání opioidů. Bylo opakovaně prokázáno, že u nemocných s chronickou onkologickou bolestí psychická závislost nevzniká. Toxikomanie s fyzickou a psychickou závislostí se vyskytuje u pacientů s neztišitelnou bolestí ve velmi nízkém procentu (0,03–0,05).³²

Akutní podání opioidu zdravé testované osobě zhoršuje kognitivní funkce a psychomotoriku. Oproti tomu stabilní dlouhodobá léčba opioidy bez dalších psychoaktivních látek nemocným s chronickou bolestí nezpůsobuje klinicky relevantní pokles těchto funkcí.³³

Fentanyl - je 75-100x analgeticky účinnější než morfin; transdermální aplikace.

Petidin - užíváný převážně jako injekční anodynum, byl dříve zneužíván podobně jako morfin.¹⁸

Oxycodon - je polosynteticky připravený derivát z analgeticky neúčinného opiového alkaloidu tebainu. Oxycodon má podobné analgetické účinky jako morfin, je čistým agonistou kappa i mí receptorů. Oxycodon má výraznější aktivitu na kappa receptorech, což může vysvětlovat, že pacientům s neuropatickou bolestí pomohl oxycodon výrazněji než morfin. Ve srovnání s jinými opioidy podléhá oxycodon menšímu first pass efektu, a proto je jeho biologická dostupnost až 87 %. Podle údajů výrobce má retardovaný oxycodon (Oxycontin) lepší galenickou formu, která umožňuje nástup analgetického účinku retardované formy již po 30 minutách a přitom účinek trvá 12 hodin.

Retardovaný oxycodon byl srovnáván s retardovanými preparáty morfinu. Bylo zjištěno, že ekvivalentní analgetické dávky jsou v poměru 1 : 2.³³

Oxykodon má značnou oblibu v USA, a to i jeho zneužívání. V průběhu let 1994-2001 došlo k nárůstu bezodkladné péče z důvodu intoxikace oxykodonem o 452%, z 4 069 hlášení na 18 409.¹⁹

Hydromorfon - je polosyntetický analog morfinu s dobrou biologickou dostupností při perorálním podání (kolem 50-65 %), což je přibližně dvakrát vyšší biologická dostupnost ve srovnání s morfinem. Analgetická účinnost hydromorfonu je ve srovnání s morfinem pěti- až desetinásobná.³³

Kodein - je přirozený alkaloid, mí agonista vyskytujícím se v opiu.¹⁸ Kodein má mezi léčivy zvláštní postavení. Je stále oblíbený a předepisovaný u často se vyskytujících onemocnění, zejména dýchacího systému, ale má také prokazatelný návykový potenciál jako opiát.³⁸

Samotný se u nás k léčbě bolesti používá málo, ale je součástí různých kombinací s NSAID (kys. acetylsalicylovou, paracetamolem) a tím rozšiřuje spektrum analgetického účinku vícesložkových přípravků. V této formě je považován za málo vhodný k chronické medikaci. Kombinovaná analgetika s kofeinem nebo kodeinem se doporučují k léčbě tenzní bolesti hlavy.^{34; 39; 40}

Při perorální aplikaci se velmi dobře vstřebává z trávicího ústrojí³³, maximální plazmatické koncentrace dosahuje asi za 1 hodinu.

Metabolizuje se v játrech.⁴¹ Je substrátem CYP2D6 i CYP3A4, přičemž důležitější je první cesta, která pomocí CYP2D6 vede přibližně v 10% k O - demetylaci na morfin. Tato cesta je však pomalá anebo významně znevýhodněná u pomalých metabolizátorů a podobně i u jedinců, u kterých dochází k inhibici metabolismu cestou CYP2D6 v důsledku lékových interakcí.^{42; 33} Tato reakce je zřejmě příčinou jeho analgetického účinku. Analgetický účinek kodeinu je slabý, farmakologické učebnice srovnávají analgetický účinek 50 mg kodeinu s 1000 mg kyseliny acetylsalicylové. Uvedené srovnání vychází z analgetického účinku při jednorázovém podání u akutní bolesti. Pro léčbu dlouhodobé bolesti jsou tyto poměry omezeně použitelné. Nejčastějším nežádoucím účinkem je zácpa.³³

Příkladem interakce může být výskyt nežádoucích účinků tricyklických antidepresiv (amitriptylinem) a interakce s chinidinem.⁴² Účinek kodeinu výrazně zesilují inhibitory MAO. Při kombinaci s hypnotiky, antihistaminiky a jinými tlumivými látkami včetně alkoholu se může potencovat jeho centrálně tlumivý účinek.

Vylučuje se převážně močí ve formě konjugátů. Biologický poločas je 3 - 4 hodiny po podání.⁴¹

Nemá teratogenní účinky u zvířat. Studie u lidí dosud nebyly provedeny. Zdá se, že je v těhotenství bezpečný, může však vést k syndromu z odnětí u novorozence, je-li matka na kodeinu závislá. Kodein prochází placentární bariérou a vylučuje se do mateřského mléka. Může u kojence vyvolat depresi dýchání.^{41; 43} A to zvláště v případě kojících matek s genetickou predispozicí pro rychlou metabolizaci kodeinu. V takovém případě hrozí intoxikace kojence morfinem. Odhaduje se, že nositelem takovéto genetické informace je 10% indoevropské rasy.⁴⁴

Vyrábí se v tabletách o síle 15 mg a 30 mg. Obvyklá analgetická dávka je 30 - 120 mg po 4-6 hodinách. Maximální dávka je 300 mg za den.³⁴ Analgetický účinek kodeinu trvá asi 6 hodin.³³

Tolerance na kodein se rozvíjí pomaleji a je méně zneužíván než morfin.⁵ Vyšší dávky při zneužívání způsobují zácpu (na tento účinek nevzniká tolerance, na analgetický ano).³⁹ Akutní i chronická otrava kodeinem je podobná otravě morfinem a abstinenční příznaky u chronického kodeinismu jsou stejně těžké a trvají přibližně stejně dlouho jako u morfinu. Na rozdíl od morfinu otrava kodeinem příležitostně vede ke vzniku svalových křečí. Předávkování je léčeno opioidními antagonisty.

Z dostupných kodeinových farmaceutických přípravků je v ilegálních laboratořích syntetizován morfin a heroin. Zneužívá se k injekční aplikaci, k navození lhostejné euforie, podobné euforii po heroinu. Ještě nedávno se používal k detoxifikaci a substituci při závislosti na heroinu.⁵

Dihydrokodein - polosyntetický analog kodeinu, který je dostupný v přípravku s dlouhodobým uvolňováním v různé síle (60, 90, 120 mg) po 12, případně i 8 hodinách. Dávka větší než 120 mg dvakrát denně již nevede k zvyšování analgezie a pacient by měl být převeden na perorální morfin. Ovlivňuje především mí receptory a ve většině případů lze dávky snadno snižovat či preparát při ústupu bolesti vysadit.^{12; 34; 39}

Etylmorfin - rovněž vyráběný v tabletách o síle 15 mg a 30 mg. Měl podobný osud jako kodein, ale jeho užívání k substituci při závislosti na heroinu stále někde přetrvává. Pacienti závislí na heroinu užívají i přes dvacet tablet Diolanu per os denně.

2.5.1.2.2 OPIOIDNÍ AGONISTÉ/ANTAGONISTÉ

Mají kromě agonistického účinku i účinek antagonistický. Z užívaných léků dochází ke zneužívání se vznikem závislosti u butorphanolu, buprenorfinu. Buprenorfin začal být používán k detoxifikaci závislých na heroinu a později k substituční léčbě heroinové závislosti. Podléhá zákonným omezením platným pro omamné látky.

2.5.1.2.3. ATYPICKÉ OPIOIDY

Tramadol je představitelem tzv. atypických opioidních analgetik s nízkou afinitou k mí opioidním receptorům.⁶ Tramadol je účinné a bezpečné analgetikum. Z tohoto důvodu představuje lék první volby v pediatrii, u dospělých a starších pacientů při léčbě středně až těžké bolesti⁴² Existuje u něho riziko vzniku závislosti a zdá se, že je stále více zneužíván nejen závislými pacienty¹⁸, ale také na drogové scéně.⁴⁵

Jedná se o syntetický 4-fenyl-piperidinový analog kodeinu. (+/-) - Tramadol je racemickou směsí dvou enantiomerů. Je také selektivním agonistou mí receptorů a inhibuje vychytávání serotoninu, zatímco (-)-tramadol převážně inhibuje noradrenalinový reuptake. Jejich činnost je komplementární a synergická, výsledkem je analgetický účinek.⁴⁶ Takže jednosložkové analgetikum tramadol působí vlastně jako kombinované analgetikum.³¹ Vzhledem k tomuto kombinovanému účinku považují někteří autoři za možné kombinovat morfin s tramadolem, byť jinak se ctí zásada nepřidávat k silným agonistům mí receptorů slabé agonisty těchto receptorů.³³

Eliminován je přednostně v játrech (metabolismus zprostředkovaný především CYP2D6 na aktivní metabolit, minoritně též cestou CYP3A4 a 2B6) a částečně renální cestou.⁴²

Aktivní metabolit monoO-demetyltramadol³³ vzniká v játrech O - demetylací. Má vyšší afinitu k opioidním receptorům než mateřská látka. Afinita k mí receptorům je v CNS asi 6000x nižší než u morfinu a je jen částečně inhibován naloxonem.⁴⁶

Jeho analgetický účinek při běžných dávkách odpovídá asi jedné desetíně účinku morfinu.³³

Je třeba mít na zřeteli, že induktory (karbamazepin v případě CYP3A4) nebo inhibitory (chinidin pro CYP2D6) metabolismu léčiv mohou modifikovat eliminaci tramadolu.⁴²

Po perorálním podání se velmi dobře (90%) vstřebává.³⁴ Maximální koncentrace je dosaženo po 2 hodinách. Tramadol a jeho metabolity se vylučují z 90% močí. Eliminační poločas je 6 hodin, eliminační poločas uvedeného metabolitu je 6,7 hodin, u pacientů s jaterní cirhózou je eliminační poločas prodloužen na 9-18 hodin a až na 9-28 hodin pro uvedený aktivní metabolit.

Nežádoucí účinky, zvláště nauzea, jsou závislé na dávce, a proto se častěji vyskytují v případech podání vyšších dávek.

Deprese dechového centra je minimální. Minimální až žádné jsou i ostatní nežádoucí účinky, které jsou typické pro morfin (obstipace a retence moče). Nicméně i tak je nutno upozornit nemocné na to, že v prvních dnech může být u některých osob výraznější spavost a případně i nevolnost či zvracení. Míra těchto nežádoucích účinků je velmi individuální. Někteří pacienti mohou tento lék odmítat pro závratě či nevolnost při zahájení léčby.

Tramadol je v poslední době nejpoužívanějším lékem ze skupiny slabších opioidů. Zvláštností, která ještě nebyla v praxi prokázána, je snížení analgetického účinku při současném podání karbamazepinu, možnost vyvolání serotoninergního syndromu s centrálně vyvolanými křečemi, obzvláště při kombinaci s neuroleptiky a tricyklickými antidepresivy.⁴⁶ Tramadol inhibuje zpětné vychytávání serotoninu, proto by si lékaři měli uvědomovat možnost výskytu serotoninového syndromu⁵⁷ (zmatenost, třes, neklid, zvýšená krevní tlak, případná horečka, myoklonus aj.) při současném podávání sertralinu a dalších SSRI a tramadolu. Kombinace těchto běžně předepisovaných antidepresiv a analgetik mají svá rizika a nejsou proto vhodné.^{36; 42}

Současné podávání tramadolu a kumarinových derivátů (např. warfarinu), vyžaduje u pacientů pečlivé sledování, protože u několika nemocných bylo popsáno zvyšování INR a vznik ekchymóz. Tramadol zvyšuje riziko toxicity digoxinu.⁴⁷

Dávkování: dávka pro dospělou osobu je při parenterálním i enterálním podání shodná, 50-100 mg³⁴ každých 4 až 6 hodin. Analgetický efekt po jednorázové

dávce 100 mg je 6 h.⁴⁶ Při použití retardovaných kapslí se doporučuje 2-3krát denně pro dozi 100-300 mg. Maximální dávka pro die byla dříve udávána 400 mg, nyní se spíše uvádí 600 mg, dokonce až 700 mg.

Tramadol může být podán s dalšími analgetiky, obzvláště s těmi, které mají periferní účinek, neboť léky tlumící CNS mohou zvyšovat sedativní účinek tramadolu.³³

Toxicitu tramadolu v kombinaci s dalšími látkami potvrdila studie provedená ve Švédsku. Zabývala se neúmyslnými intoxikacemi tramadolem na základě forenzních autopsií z let 1995-2005.

Byly vybrány intoxikace, kde byla zjištěna toxická hladina tramadolu (>1μg/g femorální krve). Stanoveno bylo 17 případů úmrtí (11 mužů a 6 žen). Průměrný věk zesnulých byl 44 let a průměrná koncentrace tramadolu byla 2.0μg/g (rozmezí 1.1-12.0μg/g).

Jiné léčivé látky, nelegální drogy nebo etanol byly zjištěny v kombinaci s tramadolem ve všech případech. V 59% (10 případů) úmrtí byla za příčinu považována intoxikace více látkami. V 7 případech byl tramadol ale jedinou látkou přítomnou v toxických koncentracích. Látková závislost byla v anamnéze ve 14 případech (82%) a současná závislost na tramadolu byla identifikována v 8 případech (47%). Studie tedy potvrdila, že látková závislost je určitým rizikem pro intoxikaci tramadolem.⁴⁸

Teratogenní účinek nebyl pozorován. Tramadol přechází přes placentu. Není k dispozici dostatek informací o bezpečnosti tramadolu v průběhu těhotenství u lidí. Je-li tramadol podán před a nebo v průběhu porodu, neovlivňuje kontraktilitu dělohy. U novorozenců může vést ke změnám dechové frekvence, které obvykle nejsou klinicky významné. Přibližně 0,1% dávky tramadolu podané matce se v průběhu kojení vyloučí do mléka.⁴⁷ Podání jedné dávky tramadolu obvykle nevyžaduje přerušování kojení. Pokud je nutné opakované podávání několik dnů, to je déle než 2 až 3 dny, kojení by mělo být přerušeno. Jestliže je po porodu nutná dlouhodobá léčba, kojení je kontraindikováno.

Na trhu existují tobolky po 50 mg, retardované tablety po 100, 150 a 200 mg, ampulky po 50 nebo 100 mg). Je k dispozici i ve formě kapek a čípků.³³ V rychle se uvolňující formě byl tramadol poprvé uveden na trh v roce 1977. První tramadol s řízeným uvolňováním a možností dávkování dvakrát

denně se objevuje v roce 1990. Od roku 2006 jsou na trhu preparáty s 24 hodinovým efektem. Za optimální plazmatickou hladinu udržující dostatečnou analgetickou účinnost s co nejmenšími nežádoucími účinky je u tramadolu považována koncentrace 100 až 300 ng/ml.

Nová léková forma tramadolu byla vyvinuta tak, že uvedené plazmatické hladiny dosáhne po podání jedné dávky do dvou hodin, je stabilní po dobu 14 až 16 hodin a neklesá během 24 hodin pod 100 ng/ml. Umožňuje to speciální konstrukce tablet využívající Contramid technologii. Stabilní plazmatické hladiny je dosaženo v průběhu dvou dnů.⁴⁹

Kombinace tramadolu s paracetamolem umožní dosáhnout analgetického účinku s nižšími dávkami jednotlivých komponent.⁵⁰ V preparátu Zaldiar je obsaženo 37,5 mg tramadolu a 325 mg paracetamolu. Snížená dávka tramadolu umožnila, že ani po první tabletě si nemocní nestěžují na nepříjemné nežádoucí účinky, typické pro první užití vyšší dávky tramadolu. Kombinace s paracetamolem však zaručuje velmi dobrý analgetický efekt. Proto je tento lék podáván při akutní bolesti, lze jej však použít i pro léčbu bolesti chronické.³³

Tilidin patří rovněž mezi analgetika se smíšenými opioidními a neopoidními mechanismy působení. Tilidin je počítán někdy mezi silné, někdy mezi slabé opioidy, riziko závislosti zde rovněž existuje. Podléhá zákonným omezením platným pro omamné látky. V současné době u nás není registrován.^{6; 51}

2.5.1.2.4 ANTAGONISTÉ OPIOIDNÍCH RECEPTORŮ

Naloxon - blokuje všechny typy opioidních receptorů, mí v nižší dávce, ostatní až při dávce vyšší. Používá se jako antidotum při předávkování opioidních analgetik. Naloxon ruší kompletně všechny účinky opioidů, nejen útlum dýchacího centra, ale i analgezii a u závislých jedinců vyvolá abstinenci příznaky. Používá se parenterálně. Jeho účinek trvá však jen 30-45 minut, plazmatický poločas je 1 až 1,5 hodiny. Proto je v případě otravy opioidy nutné dávky opakovat.

Naltrexon - má podobné farmakodynamické účinky jako naloxon, ale má podstatně delší interval působení (24-48 hodin). Na rozdíl od naloxonu je

možné jej aplikovat perorálně. Registrované léky jsou spíše určeny k léčbě závislosti.³³

2.5.1.3. NESTEROIDNÍ ANTIFLOGISTIKA

Nesteroidní antiflogistika (NSA) patří k nejpředepisovanějším lékům vůbec. Zároveň jsou, vzhledem k volnému prodeji některých skupin, NSA pacienti často považovány za běžné léky na léčbu bolesti, a to nejen revmatického původu. Také vzrůstá počet pacientů, kteří z důvodů kardiovaskulární nebo neurovaskulární prevence berou pravidelně kyselinu acetylsalicylovou (ASA).⁵²

Na rozdíl od opioidních analgetik jsou NSA schopny díky svým chemickým vlastnostem soustředit se v místě zánětu a výrazně potlačit syntézu působků zánětu, hlavně prostaglandinů. Představují skupinu látek užívaných dříve hlavně v revmatologii a u zánětlivých onemocnění, stále častěji se užívají i jako analgetika.¹⁸ Tlumí však především zánětlivou bolest, bolest při postižení kostí a pouzder viscerálních orgánů.³⁴ Jejich účinek analgetický je rychlejší než účinek protizánětlivý, jsou určena k tišení nižší až středně silné bolesti, od bolestí útrobních a pohybového aparátu až k bolestem hlavy a migrénám. Většina působí též antipyreticky, rychle a účinně snižují horečku.^{6; 18; 32}

Mechanismus účinku, rozdělení

Mechanismus účinku spočívá v blokádě enzymu cyklooxygenázy (COX), která je nezbytná mimo jiné pro syntézu prostaglandinů s řadou ochranných funkcí. Existují dvě **formy cyklooxygenázy** :

- COX – 1, nacházející se v krevních cévách, žaludku a ledvinách,
- COX – 2, jejíž činnost je indukována v prostředí zánětu cytokiny a mediátory zánětu.

Kyselina acetylsalicylová ireverzibilně acetyluje COX; organické kyseliny, zahrnující deriváty kyseliny propionové (např. ibuprofen, naproxen), deriváty

kyseliny octové (np. indometacin) a oxikamy (np. piroxikam) reversibilně kompetují s arachidonovou kyselinou na aktivní straně COX.

Všechna v současné době volně dostupná NSA jsou neselektivními inhibitory cyklooxygenázy. Jejich antipyretické, analgetické a protizánětlivé účinky jsou vázány na jejich schopnost inhibovat COX - 2.^{6; 32}

Rozdělení NSA je prováděno tradičně **podle jejich základní účinné látky** - slabých kyselin. V posledních letech je však nejrozšířenější dělení nesteroidních antirevmatik **podle jejich schopnosti inhibice cyklooxygenázy**.

Z praktického hlediska je možné dělit nesteroidní antirevmatika do 3 skupin **podle délky biologického poločasu**:

- *antirevmatika s krátkým poločasem* (do hodiny), k nim patří nepoužívanější léky jako ibuprofen, diklofenak, ketoprofen, kyselina tiaprofenová;
- *antirevmatika se středně dlouhým poločasem* (asi 12 hodin), např. naproxen;
- *antirevmatika s dlouhým poločasem* (nad 30 hodin), což je prakticky jedině piroxikam.

Z tohoto dělení pak vyplývá i denní dávkování nesteroidního antirevmatika. V případě 1. skupiny může být lék podán vícekrát za den, u 3. skupiny pak stačí podání jedné dávky za den. Samozřejmě jednorázové podání je indikováno též u preparátů s retardovaným uvolňováním účinné substance ("slow-release" úprava).⁵³

Rizika užívání NSA

Vnímání rizika analgetické léčby je stále aktuálním problémem lékařské praxe, týká se totiž velké části pacientů v produktivním věku. U pacientů s chronickými algickými syndromy může dostupnost některých analgetik bez předpisu vyústit do závažného poškození zdraví.

Samoléčení volně prodejnými přípravky z různých důvodů (nedostatek času, socio-ekonomické faktory pacienta, strach z lékařského vyšetření, neochota spolupracovat s lékařem atd.) zvyšuje riziko poškození zdraví při nevhodně zvoleném přípravku resp. v jeho dávce v souvislosti s mylnou

představou neškodnosti OTC léčiv.⁵⁴ Toto v následující fázi lékařské péče vede k použití dalších léků a ty mívají další vedlejší nežádoucí účinky, čímž se celý začarovaný kruh zacyklí.¹⁸ Navíc u pacientů s dlouhodobou farmakoterapií a ve starším věku se může takováto léčba podcenit nebo zanedbat v případě výskytu zdravotních komplikací a nakonec se ztratí ze zřetele jako možná příčina NÚ nebo jako faktor lékové interakce.⁵⁴

Za nežádoucí účinky je odpovědná především inhibice COX-1 izoformy, která stimuluje sekreci ochranných prostaglandinů, zatímco COX-2 izoforma zajišťuje protizánětlivý účinek NSAID. Podle poměru inhibice obou forem se liší klasická NSA, preferenční COX-2 a specifické COX-2 inhibitory.

Nežádoucí účinky způsobené bloádou COX – 1, zahrnují **poruchy funkce krevních destiček, poruchy renálních funkcí** a zejména **riziko poškození žaludeční sliznice** a následné **gastrointestinální krvácení**.^{39; 55} Riziko je všobecně zvýšeno u osob starších 65 let (ale již ve věku 50–64 r. je zaznamenán trojnásobný vzestup krvácení z peptického vředu ve srovnání se souborem mladých).

Riziko vzniku nežádoucích účinků není tedy ovlivněno způsobem podání léku.⁵²

Ze skupiny antirevmatik je nejrizikovější *indometacin* s možnými závažnými nežádoucími účinky na krvevorbu, funkci ledvin i mentální funkce (jasná mysl), kromě očekávaných negativních vlivů na GIT. Proto je tento preparát indikován pro akutní zhoršení stavů, ne pro chronickou medikaci.³⁴

81% hospitalizovaných s komplikacemi po užívání NSA nemá v anamnéze předchozí gastrointestinální symptomatologii. Je třeba zdůraznit, že život ohrožující komplikace může být první známkou NSA nebo acetylsalicylovou kyselinou (ASA) indukované gastropatie.

Klinické projevy **intolerance nebo gastropatie** z NSA jsou pestré. Mohou zahrnovat diskomfort v epigastriu, pyrózu, nechutenství, říhání, nauseu a zvracení i typickou bolest při peptickém vředu. Klinickým projevem může být sideropenická anemie, podmíněná vleklými krevními ztrátami z žaludečních lézí. Vředy po užívání NSA jsou primárně žaludeční a obvykle dlouho asymptomatické.

ASA je užívána jako sekundární prevence ICHS. NSA způsobují reverzibilní inhibici destičkové aktivity, a proto nenahradí ASA. V praxi jsou tak často používány společně a jejich nežádoucí účinky na trávicí trakt se potencují.

Z epidemiologického hlediska se odhaduje, že 7 z 10 osob nad 65 let užívá alespoň jednou týdně NSA. Trávicí obtíže má 3–5% z osob užívajících NSA. Jiné prameny udávají, že až u 50% pacientů se vyskytne během užívání intolerance k NSA.

U nemocných, pravidelně užívajících NSA, se najdou v endoskopickém obraze až v 50% eroze, v 15–25% ulcerace. Závažné komplikace (krvácení, komplikované vředy) postihnou 1–2% pacientů. Riziko závažné gastrointestinální komplikace (perforace, vřed, krvácení) je u pacientů užívajících NSAID více jak pětkrát vyšší než při užívání placeba.

Nežádoucí účinky se projevují i distálně od duodena. Mohou způsobovat **zánět, ovlivňovat permeabilitu stěny tenkého a tlustého střeva, způsobit strikturu, krvácení nebo perforaci.**

Riziko gastropatie u klasických NSA stoupá od ibuprofenu, přes diclofenac, kyselinu acetylsalicylovou, indomethacin až po ketoprofen.⁵² Při sledování nežádoucích účinků OTC NSA v USA bylo nejvíc případů GIT krvácení spojeného s užíváním ibuprofenu, ketoprofenu, naproxenu a s aspirinem.⁵⁵

Společné užívání **SSRI a NSA zvyšuje riziko krvácení** přibližně 10krát.⁵⁶ Profesor Kršiak uvádí zvýšení pravděpodobnosti krvácení až 13x.³⁶ Mechanismus této interakce je zatím neznámý, předpokládá se však, že je způsobena aditivní inhibicí destičkové agregace cestou serotoninové deplece indukované SSRI, inhibicí destičkové agregace způsobené NSAID a žaludeční iritací po NSAID.

Krevní destičky využívají zásobní (buněčný) serotonin při podpoře agregační odpovědi spouštěné kolagenem, trombinem a ADP. Během chronického podávání SSRI je redukováno zpětné vychytávání serotoninu do trofocytů, a v destičkách tak vzniká deficit serotoninu. Tento nedostatek destičkového serotoninu je pak považován za podstatu inhibice normální destičkové hemostatické funkce.

První náznak potenciální lékové *interakce mezi SSRI a NSA* pozorován ve studii de Abaja v roce 1999. Studie byla provedena v rozmezí let 1993–1997

a byli do ní zařazeni pacienti ve věku od 40 do 79 let (69 593 pacientů). Ve studii bylo zaznamenáno 2,4% případů krvácení z horní části GIT a ve 3,1% případů se krvácení objevilo při užívání SSRI. Tento nežádoucí účinek byl mírně častější u mužů a pacientů starších 70 let.

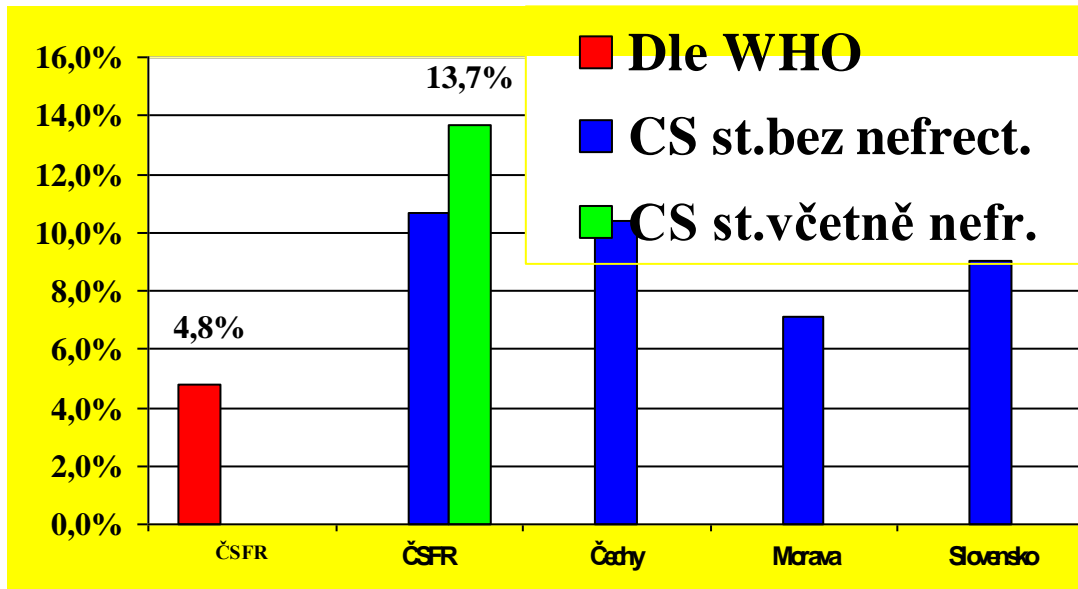
Určité, i když menší relativní riziko vzniku krvácení z horní části GIT bylo pozorováno také při současném podávání SSRI a kyseliny acetylsalicylové.

Jiná velká epidemiologické studie probíhala od roku 1991 do roku 1995. Mezi pacienty, kteří užívali pouze SSRI, bylo zaznamenáno 55 hospitalizací pro GIT krvácení. Ve studii vyšlo najevo, že relativní riziko nutnosti hospitalizace pro krvácení z horní části GIT je 3,6krát vyšší u pacientů užívajících SSRI a 12,2krát vyšší u pacientů, kteří užívají NSA v kombinaci se SSRI. Společné podávání SSRI a kyseliny acetylsalicylové rovněž zvyšuje riziko krvácení z horní části GIT, a to 5,2krát.⁵⁶

Analgetika nesteroidního typu v případě dlouhodobého nadužívání mohou způsobit **nefropatii**. Osoby se zvýšenou citlivostí renální perfuze na přítomnosti prostaglandinů (np. městnané srdeční selhání, jaterní cirhóza s ascitem, chronické renální onemocnění nebo hypovolémie v případě dehydratace) jsou náchylnější k akutnímu renálnímu selhání při užívání NSA. Dnes již naštěstí nejsou tolik k dispozici léky obsahující účinnou, avšak nefrotoxickou látku fenacetin (součást kompozitního analgetika DINYL). Ten v případě letitého nadužívání vedl k chronickému ledvinovému selhávání, mnohdy s nutností pravidelné hemodialýzy.^{18; 55; 57}

V multicentrické národní studii, která proběhla v r. 1992, byl zjišťován výskyt abúzu analgetik prostřednictvím "face to face" vedeného rozhovoru s pacientem. V průběhu jednoho kalendářního roku vstoupilo do zúčastněných hemodialyzačních centrech na území celého Československa 328 nemocných s nezvratným selháním ledvin. Incidence zjištěné analgetické nefropatie (AN) byla ve srovnání s incidencí udávanou Evropskou dialyzační a transplantační společností, která pro bývalé ČS uváděla průměrnou incidenci v letech 1986 - 1990 4,8%, více než dvojnásobná (10,7% pro celé Československo). Pokud byli do studie zařazeni i nemocní po nefrektomii pro uroteliální nebo ledvinový karcinom, stoupla incidence AN na 13,7%. Incidence v Čechách, na Moravě a na Slovensku se významně nelišila.

Graf č.1: Incidence chronické analgetické nefropatie u chronického hemodialyzačního programu pro selhání ledvin. Rok 1992. (Multicentrická národní studie N=328)⁵⁷



Na základě analýzy, která zahrnovala 195 pacientů (100 mužů a 95 žen, v průměrném věku 67 let), kteří byli dialyzováni poprvé v životě, byla NSA vyhodnocena jako látka s největším nefrotoickým potenciálem (vyvolala samostatně akutní selhání ledvin (ASL) u 15% nemocných ze skupiny lékově indukovaného ASL). Nejčastější příčinou léky indukovaného selhání ledvin je vazomotorické selhání po léčích, které negativně ovlivňují intrarenální hemodynamiku. Farmaka často působí ve vzájemných kombinacích.⁵⁸ Při kombinované terapii ACE inhibitory a NSA se může u starších pacientů vyskytnout renální insuficience až selhání. NSA snižují průtok krve ledvinami na základě inhibice syntézy prostagladinů inhibicí COX – I; ACE inhibitory vazodilatací v ledvinách.

V časopise J R Soc Med byly zveřejněny výsledky studie, při níž bylo sledováno 12 pacientů starších 75 let po dobu 1 roku. Tito pacienti byli léčeni kombinací ACE inhibitoru a NSA. U 2 pacientů se vyskytlo renální selhání, jeden pacient zemřel a u druhého obtíže ustoupily po vysazení obou léčiv. U čtyřech dalších pacientů došlo k zhoršení renálních funkcí, které se upravily po vysazení jednoho z uvedených léčiv. Tato studie je svým rozsahem pochopitelně velmi malá, ale potvrzuje nálezy, které byly publikovány již dříve.⁵⁹

NSA jsou nebezpečná především při **intoxikaci**. U dospělých akutní intoxikace končí letálně málokdy, jinak je tomu však u dětí. Otrava salicyláty je častá zejména u kojenců a batolat (80% všech dětí, které si otravu způsobily samy anebo s přispěním neinformovaných rodičů, jsou ve věku 2 – 5 let), často i jako terapeutická otrava při současném onemocnění - klinický obraz není jednoznačný (hyperventilace, hyperpyrexie, defekt vědomí až kóma, křeče), důvodem úmrtí bývá plicní edém.¹⁸ Byl zaznamenán rovněž případ akutního ledvinného selhání, které bylo navozené ibuprofenem u dehydratovaného jedince s virózou v domácí péči.⁶⁰

Z celkového počtu hlášených NÚ v letech 1998-2002 na Slovensku, **kožní projevy** po NSA představovaly 10,08%, GIT obtíže 7,62%, **angioedém** 5,86%, CNS nežádoucí účinky 3,51% a kardiovaskulární NÚ 2,63%.⁵⁴

Tab.č.3: Přehled hlášených nežádoucích účinků NSA.⁵⁴

Tabuľka 2. Prehľad typov hlásených nežiaducich účinkov v rokoch 1998–2002 podľa účinnej látky						
	kožné	GIT	KVS	CNS	Angioedém	iné spolu
kyselina acetylosalicylová	41	1	0	2	5	0
ibuprofén	36	3	6	3	7	8
paracetamol	27	0	0	1	1	6
diklofenak	50	8	0	2	2	1
indometacín	4	1	1	0	1	4
ketoprofén	42	3	0	2	2	1
flurbiprofén	9	2	1	0	1	2
piroxičam	7	1	0	0	1	2
meloxicam	6	4	1	2	0	9
nabumetón	4	5	0	0	0	0
nimesulid	8	0	0	0	0	1
iné spolu	5	0	0	0	0	1

2.5.1.4 KOMBINOVANÁ ANALGETIKA A ZÁVISLOST

2.5.1.4.1 PRAVDĚPODOBNÉ PŘÍČINY VZNIKU ZÁVISLOSTI NA KOMBINOVANÝCH ANALGETICÍCH

NSA zpravidla sama závislost nezpůsobují. Ke kyselině acetylsalicylové a aminophenazonu bývá přidána další složka nebo složky způsobující závislost - kofein, kodein, fenacetin a některý z barbiturátů. V novějších bývá též paracetamol (chemicky i účinky podobný fenacetinu), ibuprofen, guaifenezin, v preparátech s předpokládaným použitím při kolikových bolestech i spazmolytika.

Výše uvedené látky více či méně utišují bolest, většinou snižují horečku, některé zmírňují příznaky zánětu a revmatické bolesti, guaifenezin snižuje svalový tonus. Nemají výraznější návykový potenciál, nevyskytují se mezi léčivými „oblíbenými“ u lékově závislých u nás. Jejich kombinací však vznikají nové jednotky s mocnějším analgetickým účinkem, ale též s vyšším návykovým potenciálem.

Dlouho se předpokládalo, že tyto léky nemohou vážněji poškodit organismus. Některé studie však začaly poukazovat na možnou souvislost dlouhodobého užívání velkých dávek analgetických směsí a závažného poškození ledvin. Při sledování spotřeby těchto analgetik se zjistilo, že jejich oblibu není možné vysvětlit jen nutností utišit běžné bolesti. Zjistilo se totiž, že někteří jedinci spotřebují denně až desítky tablet, což poukazovalo na možnou lékovou závislost. U nás upozornili na tento jev vědci už na konci padesátých let a pro tuto skupinu léčiv se začal používat termín „drogy všedního dne“. Na základě těchto pozorování se po čase i některé naše analgetické směsi dostaly do seznamu léčiv vydávaných jen na lékařský předpis a výroba jiných byla zrušena. Mnohé se však prodávají volně, a to i ve velkých množstvích. O vhodnosti či nevhodnosti jejich složení a volného prodeje se vedou mezi odborníky spory.

Posoudit míru bezpečnosti jednotlivých složek z hlediska návykového potenciálu a orgánové toxicity při dlouhodobém podávání ve vysokých dávkách

není jednoduché. Ani jedna ze zúčastněných látek (kromě barbiturátů, kofeinu a kodeinu) nemá sama o sobě výraznější návykový potenciál. Výskyt jiných poruch funkcí organismu či dokonce poškození orgánů nepřesahuje v běžně užívaných dávkách procento výskytu nežádoucích účinků většiny jiných léků.

Nebezpečné jsou dvě okolnosti. První vyplývá z naplnění klasické filozofické poučky o vztahu celku a částí, což v tomto případě znamená, že celek - analgetická směs - může být nebezpečnější, než by ukazoval jednoduchý aritmetický součet účinků jednotlivých částí. Vzájemná interakce účinných složek vyvolává nejen větší účinek proti bolesti, ale i mocnější pocit euforie, zvýšené energie nebo uspokojení a vyrovnanosti, jak své pocity postižení popisují. Další okolností je snaha zvyšovat dávky, což svědčí o vývoji tolerance na psychotropní účinky směsi. Jiné orgány (játra, ledviny, žaludek) se však s vysokými dávkami analgetik vyrovnávají hůře, s rizikem trvalého poškození.

Bezvýznamný není ani obsah barbiturátů ve většině starších analgetických kombinací (v novějších se jim výrobci už vyhýbají), kde se po náhlém přerušení dlouhotrvajícího užívání mohou objevit abstinenční příznaky. Nebezpečný je i kodein, jehož přítomnost však podstatně zvyšuje i analgetický účinek směsi.

Jako příznak lékové závislosti na analgetických preparátech tohoto typu se často vyvíjí emoční labilita s obdobími kolísání od euforie až k podrážděnosti, špatné náladě, dysforii, agresivitě.

Nejčastější typy bolesti, pro které se analgetické směsi používají, jsou bolesti hlavy, zubů, svalové bolesti a bolesti při menstruaci, část též artritické potíže.

U těžkých migrén byla volena léčba námelovými alkaloidy čili ergotaminem. *Preparáty s ergotaminem* podáváme jen výjimečně a krátkodobě.^{61; 40; 62}

Zvláštní oblibě se pak těšily *magistraliter dělané čípky*, kde byl ergotamin v kombinaci s celou řadou dalších více či méně návykových látek (aminophenazon, kofein, phenobarbital, diazepam). Tento postup vedl u řady migreniků k výraznému abúzu analgetik a ke vzniku tzv. transformované migrény či dokonce ke vzniku lékově navozených bolestí hlavy. Tento typ bolestí je neobyčejně svízelně léčitelný a vyžaduje velkou trpělivost. I v dnešní

době se setkáváme s pacienty, kteří aplikují 2 až 3 čípky denně po dobu několika let. Zde pak již vznikají somatické příznaky, jakými jsou GIT obtíže, křečovitá bolest břicha, průjmy.^{63l}

2.5.1.4.2 BOLESTI HLAVY Z ABÚZU ANALGETIK

Bolest hlavy(BH) se vyskytuje asi jednou za týden u 15 % populace, chronické každodenní bolesti hlavy postihují odhadem 4 % obecné populace. Vyskytují se dvakrát častěji u žen než u mužů a mohou se objevit v kterémkoli věku od 5 do 80 let.⁶⁴ Pacienti s **chronickou denní bolestí hlavy** - CDH (bolest přetrvává po více než 5 dnů v měsíci a to min. po dobu 3 po sobě následujících měsících) často nadužívají akutní medikaci, tj. analgetika, opioidy, ergotamin či triptany.

Nadužívání medikace vede u disponovaných osob ke **vzniku lékově indukované „rebound“ BH**, která vyvolává další a vyšší spotřebu akutní medikace, což má za následek závislost na symptomatické medikaci. Nejčastějším typem BH, který je asociován s nadužíváním analgetik, je CTTH (chronická tenzní bolest hlavy) a CM (chronická migréna). Ženy jsou postiženy 3,5krát častěji než muži. Nadužívání akutní léčby má také nefrotoxický a hepatotoxický efekt. Přesné dávky, které vedou k nadužívání léků, nejsou dosud stanoveny dvojitě slepými studiemi, avšak některé literární zdroje uvádí údaje shrnuté v tabulce č. 4.⁶⁵

Tab.č.4: Dávky akutní medikace vedoucí k nadužívání.⁶⁵

Tabulka 2. Dávky akutní medikace vedoucí k nadužívání	
Lék	frekvence užití
Ergotamin	0,5mg rektálně nebo 1 mg p. o. 2 a více/týden
Acetylosalicylová kys. (ASA)	1000mg více než 5 dní /týden
Anaigetika kombinovaná	více než 3 tbl. denně, více než 3 dny/týden
Opioidy	více než 1 tbl. denně, více než 2 dny /týden
Triptany	více než 3 dny/týden

Tab.č.5: Diagnostická kritéria pro bolest hlavy z abúzu kombinace léčiv.⁶⁶

Bolest hlavy z abúzu kombinace léčiv (nebo kombinovaných léčiv)
Diagnostická kritéria:
A. Bolest je přítomna po více než 15 dnů v měsíci a je spojena s nejméně s jednou z následujících charakteristik a splňují kritéria C a D: 1. oboustranná 2. tlakového/svíravého charakteru (nebývají tepavé- pulzující bolesti hlavy) 3. mírné nebo střední intenzity.
B. Užívání kombinace léčiv (nebo kombinovaných léčiv) po 10 a více dnů v měsíci po více než 3 měsíce.
C. Bolest hlavy se objevila nebo výrazně zhoršila během abúzu kombinace léčiv (nebo kombinovaných léčiv).
D. Bolest hlavy ustupuje nebo se vrací ke svému původnímu charakteru během 2 měsíců po vysazení kombinace léčiv (nebo kombinovaných léčiv).

V léčbě jsou možné dva přístupy: postupně snižovat nadužívanou medikaci a nahrazovat ji NSA s prodlouženým účinkem, anebo přerušit nadužívání léku náhle a nahradit jej přechodným lékem tj. NSA nebo dihydergotaminem či triptany a steroidy. Současně je nasazována profylaktická medikace. Po vysazení nadužívané akutní medikace nastává tzv. vymývací perioda, která trvá 3-8 týdnů. V tomto období jsou přítomny vysazovací příznaky (nauzea, vomitus, agitovanost, poruchy spánku) a většinou plně nefunguje akutní a profylaktická léčba.⁶⁵

2.5.1.4.3 JEDNOTLIVÉ SLOŽKY KOMBINOVANÝCH ANALGETIK

Kyselina acetylsalicylová (ASA) se používá stále velmi často, i když je známá už od 19.století. Je možné ji volně koupit samotnou nebo v kombinaci s malým množstvím kofeinu a v dalších analgetických kombinacích včetně Alnagonu. Její spotřeba je stále vysoká. Užívá se k profylaxi infarktu myokardu a jiných cévních komplikacích.⁶¹ V r. 2002, podíl ASA na spotřebě antiagregancií představoval ve VB v průměru 97,9 %, v ČR 98,5 %.⁶⁷

Preventivní účinky má však zřejmě pouze v nízkých dávkách, tedy ne v množstvích zneužívaných v analgetických směsích.

Dávkování je zpravidla po 4-6 hodinách 250-1000 mg, maximálně 6 g denně. Hrozí však poškození orgánů, zvláště sliznice žaludku. Dlouhodobé užívání vysokých dávek může přispět ke vzniku vředové choroby. Snižuje se počet trombocytů, což může zvýšit nebezpečí krvácivých stavů. Příznaky typu závratí, hučení či pískání v uších, nadměrného pocení jsou už projevy překročení bezpečných dávek. Zvláštní opatrnosti je třeba u pacientů s poškozenými játry, nemocemi ledvin a alergiemi (léčivo může samo alergizovat nebo alergii zhoršit). Výskyt těchto účinků vyčíslený v procentech není hrozivý, ale s ohledem na rozšíření užívání kyseliny acetylsalicylové a příbuzných látek není výskyt komplikací zanedbatelný.

Kyselina acetylsalicylová tedy není nerizikové léčivo, které může užít kdokoliv a bez ohledu na doporučené dávky. Je nutné dát pozor na nebezpečí pro malé děti, které lék nedokáží účinně metabolizovat ani vylučovat. Matky jim podávají často bez vědomí lékaře při horečkách Acylpyrin a mohou vyvolat závažnou otravu s poruchou rovnováhy vnitřního prostředí. Dnes je těchto příhod méně, protože dětem se spíše podává paracetamol z obav před vznikem Reyeho syndromu. Je kontraindikována v 3. trimestru těhotenství.⁶¹

NSA způsobují mírnou elevaci krevního tlaku. Studie hodnotící souvislosti mezi užíváním neopioidních analgetik a prevalencí hypertenze ve Spojených státech analyzovala skupinu 16 031 mužů o průměrném věku 64,6 let, přičemž jejich BMI se v průměru pohyboval kolem 24,8. Respondenti udávali negativní osobní anamnézu pro výskyt hypertenze či medikaci antihypertenziv. Výzkumníci našli signifikantní a nezávislou asociaci mezi frekvencí užívání analgetik a rizikem nově diagnostikovaných hypertenzí.

Zjistilo se například, že u pacientů, kteří užívali paracetamol šestkrát až sedmkrát týdně, se vyskytlo relativní riziko vzniku hypertenze ve výši 1,34 ve srovnání s pacienty, kteří analgetika neužívali.

Pokud jde o nesteroidní antirevmatika, byla například u aspirinu užívaného dvakrát až třikrát týdně zjištěna hodnota relativního rizika na úrovni 1,36, zatímco při zvýšeném dávkování, kdy byl aspirin užíván pravidelně každý den, byla zaznamenána hodnota relativního rizika nižší – 1,26.

Relativní riziko pro vznik hypertenze při každodenní terapii NSA činilo celkově 1,38 ve srovnání s pacienty, kteří NSA neužívali.

Za elevaci krevního tlaku je částečně odpovědná Inhibice vasodilatačního účinku prostaglandinu. Ostatní postulované mechanismy zahrnují nárůst buněčného oxidativního stresu v souvislosti s užíváním paracetamolu a redukcí endoteliální funkce jak paracetamolem, tak i NSAID.⁶⁸

Aminofenazon (známý též pod názvem *amidopyrin*) a příbuzný **propyfenazon** mají analgetické, antipyretické a protizánětlivé účinky srovnatelné s kyselinou acetylsalicylovou. Někdy se používají i jako náhrada pro nemocné, kteří ji nesnášejí. Při předávkování může aminofenazon vyvolat křeče, hlavně u malých dětí. Vzácný, ale nebezpečný je **útlum tvorby granulocytů**. V případě aminofenazonu se uvádí i podezření z nebezpečí karcinogenity. Ten se v novějších preparátech nahrazuje propyfenazonem. Návykový potenciál ani jeden z nich zřejmě nemá, i když tvoří složku u nás často užívaných i zneužívaných kombinací, jako DINYL, SPASMOVERALGIN NEO, EUNALGIT⁶¹, v současné době VALETOL, SARIDON. Při jejich zneužívání se uvedené nežádoucí účinky mohou projevit.

Fenacetin může ve vyšších dávkách vyvolat euforii a tedy má zřejmě návykový potenciál. Samotný se u nás jako lék nepoužívá, bývá však součástí směsí pro svůj analgetický účinek. Při chronickém zneužívání vyšších dávek hrozí *intersticiální nefritida*. Může též vyvolat hemolýzu a suspektně i nádory ledvin a močového měchýře. Při chronickém zneužívání analgetik obsahujících fenacetin vznikají závratě, někdy paradoxně bolesti hlavy; u části toxikomanů se vyskytují i výraznější psychické poruchy, náladovost, poruchy paměti. Abstinční příznaky se projevují zesílením bolestí hlavy, dávením a depresivními stavy. Uvažuje se tedy o úplném vyloučení fenacetinu z používání.⁶¹

Dalším představitelem této skupiny je **paracetamol (acetaminofen)**, který působí analgeticky a antipyreticky, ale jen minimálně antiflogisticky.³⁰

Mechanismus analgetického působení paracetamolu není přesně znám. Předpokládá se, že působí v CNS inhibicí cyklooxygenáz a ovlivněním dalších neurohumorálních mechanismů (např. ovlivněním bulbo-spinálních serotonergních neuronů).⁶⁹

Jen nepatrně inhibuje obě donedávna známé izoformy enzymu cyklooxygenázy. Podstatným krokem k poznání podstaty působení paracetamolu se zřejmě stane bližší studium nově identifikované třetí izoformy COX-3, kterou paracetamol selektivně inhibuje (acetylosalicylová kyselina a jiná NSA ji blokují také, ale jen velmi slabě). COX-3 se i u člověka vyskytuje převážně v CNS. Paracetamol dobře proniká hematoencefalickou bariérou do mozku a míchy. Taková představa by mohla vysvětlit i jeho antipyretické účinky, protože inhibicí COX-3 je potlačena i tvorba pro-pyretického PGE2 v hypotalamu.^{69; 70}

Je podáván po 4-6 hodinách v dávce 500-1000 mg, maximálně 4g denně. V některých zemích je používán již více než kyselina acetylsalicylová, bývá také indikován tam, kde jsou pro analgezií nevhodná NSA, nebo je pacient obtížně toleruje. Opatrnosti v podávání je třeba u poruch jaterních a ledvinných funkcí.³⁰ Paracetamol může být hepatotoxický při překročení léčebné dávky 150mg/kg váhy a může zhoršovat renální funkce u rizikových pacientů.⁵²

Je vhodný u pacientů, kde jsou kontraindikovány salicyláty. Jeho použití je indikováno u „periferních“ bolestivých stavů nezánettivého původu. Častěji je indikován u dětí i ve výhodné formě čípků, event. formě intravenózní k zvládnutí horečnatých stavů i chirurgické bolesti.³⁰

Paracetamol se rychle a téměř úplně vstřebává z gastrointestinálního traktu. Rychle se distribuuje do všech tkání a tělesných tekutin. Maximální plazmatické hladiny je dosaženo za 10 – 60 minut po p.o. podání. Intenzivně se biotransformuje, vedle konjugačních reakcí dochází k oxidativním pochodům, přičemž vznikají toxické metabolity. Při podání terapeutických dávek dochází k rychlé biotransformaci těchto hepatotoxických intermediálních metabolitů za spolupůsobení glutathionu a za vzniku merkapturových kyselin, které se vylučují močí převážně ve formě konjugátů. Méně než 5% paracetamolu se vyloučí v nezměněné formě.

Biologický poločas se pohybuje mezi 1 - 3 hodinami, u závažné jaterní insuficience dochází k jeho prodloužení až na 5 hodin. U insuficience ledvin nedochází k jeho prodloužení, ale protože se převážně vylučuje ledvinami, je nutno dávku paracetamolu redukovat. Paracetamol prostupuje placentární bariérou a je vylučován do mateřského mléka.

Hepatotoxické látky a alkohol mohou zvyšovat možnost kumulace a předávkování paracetamolu.⁴¹ Alkoholismus zvyšuje toxicitu paracetamolu pravděpodobně až o 50 - 70 %.⁵⁷

Paracetamol zvyšuje hladinu kyseliny acetylsalicylové a chloramfenikolu v plazmě. Induktory mikrosomálních enzymů (především rifampicin a fenobarbital) mohou zvýšit toxicitu paracetamolu tím, že při jeho biotransformaci vzniká vyšší podíl toxického epoxidu.⁴¹

Paracetamol má podobnou chemickou strukturu, účinky i indikace jako fenacetin, nemá však zřejmě návykový potenciál a v terapeutických dávkách nepoškozuje ledviny.³⁹ Kombinace paracetamolu s nesteroidními antiflogistiky však může vést ke zvýšení účinku preparátů.³⁴ Stal se součástí novějších analgetických kombinací, které se na trhu rychle uplatnily (ATARALGIN, KORYLAN, PARALEN PLUS). Vznik závislosti ani tady není možné vyloučit.

Riziko paracetamolu je ve zvyšování dávek, a to je jako příznak vznikající závislosti závažné. Hrozí otrava, která se projevuje zejména závažným poškozením jater. Hepatotoxicita se projevuje od denních dávek překračujících 4g (při dlouhodobém užívání 2,5g), u pacientů s poruchou jater je třeba opatrnosti. Nebezpečná je kombinace s alkoholem, kdy se negativní účinek obou látek na játra potencuje.^{39; 61}

K fatálnímu nebo život ohrožujícímu nechtěnému předávkování paracetamolem u dospělých může dojít v důsledku toho, že uživatel nerozezná složky obsažené v OTC produktech a/nebo nedodržováním doporučených dávek, které několikanásobně přesáhne; dalším problémem může být široká dostupnost paracetamolu v různých formách. U dětí dochází nejčastěji k předepsání nesprávné lékové formy, k chybnému vypočtení dávky dle váhy dítěte nebo použití chybné dávkovací metody (np. polévková lžička místo čajové).

Rizikovým faktorem užívání NSA přípravků OTC i na předpis jsou současná léčba antikoagulancii a/nebo kortikosteroidy.⁷¹

Předávkování paracetamolem – ať nechtěné, nebo úmyslné – může mít fatální následky. Paracetamol je levný a relativně dostupný a v mnoha zemích jsou pokusy o sebevraždu paracetamolem vůbec nejčastější příčinou akutního selhání jater.⁷²

Ve Velké Británii je paracetamol nejčastěji užívanou látkou k úmyslné intoxikaci a je příčinou více než poloviny jaterních poškození vedoucích k transplantacím a je také příčinou nejméně 150 úmrtí ročně.

Důvody proč lidé užívají paracetamol k otravám a jejich porozumění jeho účinkům nebyly příliš studovány. V 70. letech provedená studie s pacienty po úmyslné intoxikaci paracetamolem, přijatých do London's King's College Hospital-centra pro pacienty s onemocněními jater, ukázala, že většina pacientů nevěděla, že paracetamol je při předávkování nebezpečný. Tehdy bylo ještě mnohem méně intoxikací paracetamolem než nyní.

V průběhu let 1992/1993 byli dotazováni pacienti přijatí pro úmyslnou intoxikaci paracetamolem samotným nebo kombinovanými léčivými přípravky. Především se jednalo o osoby 13-35 let, takřka dvakrát často o ženy.

Jako nejčastější důvod k předávkování paracetamolem byla uváděna jeho dostupnost, ačkoli více než třetina dotazovaných uvedla, že jej užili právě pro jeho nebezpečnost.

30,4% se předávkovalo paracetamolem, který získali pro terapeutické účely, 69,6% jej získalo za účelem předávkování. 27,2% očekávalo, že předávkování bude smrtelné. Stejný počet si byl vědom možného poškození jater. Takže narozdíl od studie uskutečněné před 20 lety skupina pacientů věděla, že předávkování paracetamolem je nebezpečné, a to zřejmě na základě mediálních informací o případech předávkování paracetamolem.⁷³

V r.1998 se tomuto problému pokusila britská vláda zabránit omezením množství paracetamolu, jež může zákazník dostat. V lékárnách byl omezen prodej paracetamolu na 32 tablet a na jiných místech nesmělo být prodáno zákazníkovi najednou více než 16 tablet. Počet sebevražd paracetamolem v následujících pěti letech opravdu výrazně poklesl, což bylo dávano do souvislosti s právní úpravou množství léku, který smí být prodán najednou jednomu zákazníkovi.⁷²

Na základě dat za období 1993-2002 bylo provedeno hodnocení dlouhodobého výsledku legislativního opatření. Úmyslné intoxikace

paracetamolem a salicyláty se snížily z 32% na 11% v následujícím roce po zavedení změny počtu tablet a toto zmenšení přetrvávalo následující dva roky. Transplantace jater a přijetí do seznamu transplantací z důvodu hepatotoxicity způsobené paracetamolem (hrozí při požití více než 30 tbl u osob vážících 60kg) se snížilo přibližně o 30% v posledních 4 letech po zavedení změny. Po poslední 3 roky po zavedení změny se zmenšil počet tablet paracetamolu a salicylátů vedoucích k nefatálním intoxikacím a rozsáhlá předávkování (více než 32 tbl) se snížila z 29% na 9% v případě paracetamolu a z 57% na 14% v případě salicylátů v 2. a 3. roce po zavedení legislativní změny. 3 roky po zavedení změny bylo zaznamenáno 199 úmrtí v důsledku intoxikace paracetamolem nebo salicyláty samotnými nebo přípravky s kombinací s jinými léčivými látkami, užitými samotnými nebo v kombinaci s jinými drogami. Z toho bylo paracetamolu přisouzeno 118 úmrtí a 81 úmrtí v důsledku intoxikace ASA.⁷⁴

Nejnovější studie zveřejněná v prestižním lékařském časopise PLoS Medicine však staví tento úspěch do jiného světla. Tým britských epidemiologů vedený Oliverem Morganem zjistil, že po roce 1998 klesaly i počty úmrtí v důsledku sebevražd provedených pomocí jiných léků nebo toxických látek. Klesl dokonce i celkový počet sebevražd. Autoři studie proto došli k závěru, že omezení prodeje paracetamolu nemělo na počet sebevražd provedených tímto lékem statisticky průkazný vliv.⁷²

Také analýza americké národní databáze ukázala, že z důvodu intoxikace paracetamolem je ročně pohotovostně ošetřeno 56 000 osob a 26 000 osob ročně hospitalizováno. Každoročně v souvislosti s těmito intoxikacemi zemře 458 osob; 100 z nich je neúmyslných. V roce 1997 se jednalo o 98 fatálních neúmyslných intoxikací paracetamolem, v r.2001 takřka o dvojnásobek, 173 případů.⁷⁵

Ibuprofen se dostal do analgetických kombinací teprve nedávno. Zahraniční prameny poukazyvaly na jeho významné analgetické účinky v kombinaci s kodeinem a dalšími zde zmiňovanými léčivy. Sám nemá návykový potenciál. Je výhodný pro nízkou toxicitu, ale může poškodit sliznici žaludku.

Kofein samotný nemá analgetické účinky. Jeho příznivé působení při migréně a jiných bolestech hlavy podobného typu se vysvětluje účinkem

na mozkové cévy. Přidaný do kombinací však zvyšuje jejich analgetickou účinnost až o 40 %, což se vysvětluje jeho antagonistickým účinkem na adenosinové receptory zúčastněné v systému přenášejícím bolestivé vzruchy. Zvyšuje se ale i návykový potenciál kombinací.

O kofeinismu jako toxikomanii se vedou nadále spory jak mezi odborníky, tak veřejností. Zdá se, že výraznější abstinenční příznaky nevznikají. Při nadměrném užívání, ať už ve formě kávy, čaje nebo analgetických směsí, se však projevují poruchy spánku, nepokoj, podrážděnost, palpitace, třes rukou, někdy i bolesti žaludku.

Barbituráty se zařazují především mezi hypnosedativa, ale v poměru 1:4 – 1:5 zvyšují i analgetickou účinnost směsi. Jejich účast v kombinovaných přípravcích je tedy oprávněná, ačkoli o ní někteří autoři pochybují. Nevýhoda barbiturátů je, že mají velmi nízký terapeutický index; už desetinásobek terapeutické dávky může být letální. Jestliže dosáhnou dávky 0,6 g/denně, projeví se poruchy mentálních schopností, zmatenost, emoční nestabilita, nystagmus, poruchy řeči.

Kodein samotný má i analgetický účinek, i když méně výrazný než morfin. Výrazně zvyšuje účinky analgetických směsí.⁶¹

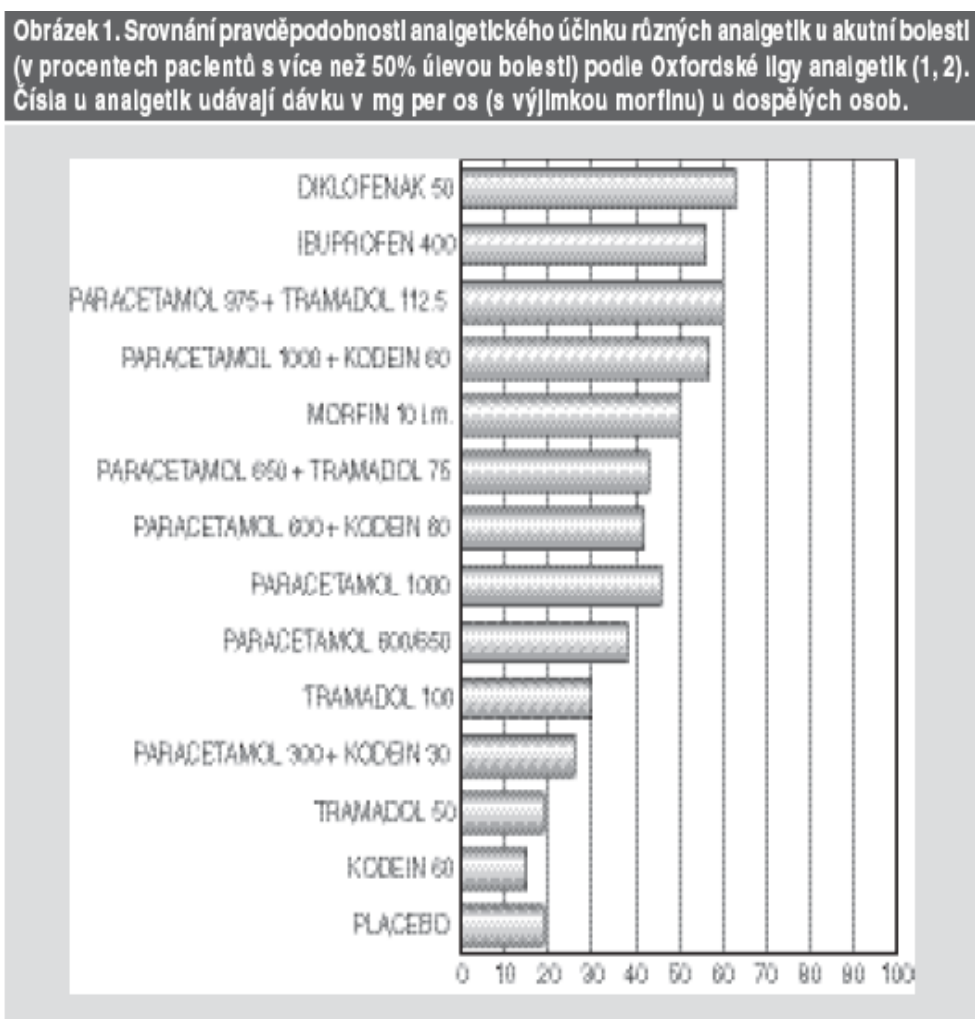
2.5.1.4.4 ANALGETICKÉ SMĚSI

Složení dřívějších kombinovaných analgetik většinou nebylo opodstatněné a mohlo zvyšovat rizika, např. vzniku návyku. Výzkum posledních let však ukazuje, že některá kombinovaná analgetika mají své opodstatnění a výhody, zejména vyšší účinnost. Platí to zejména pro kombinace paracetamolu s opioidními analgetiky, např. s kodeinem nebo s tramadolem.

Kombinace paracetamolu s opioidy

Pro vyšší analgetickou účinnost kombinací paracetamolu s opioidy svědčí především nedávné metaanalýzy četných kontrolovaných klinických zkoušení farmakoterapie akutní bolesti.

Graf.č.2: Srovnání pravděpodobnosti analgetického účinku různých analgetik u akutní bolesti.⁷⁷



Podání paracetamolu s kodeinem nebo tramadolem ve vysokých, ale přípustných dávkách, tlumilo akutní bolest s podobnou pravděpodobností (asi u 55–60 % pacientů) jako NSA diklofenak nebo ibuprofen a dokonce poněkud vyšší než silný opioid morfin (graf č.2). Naproti tomu pravděpodobnost úlevy bolesti po samotném paracetamolu nebo tramadolu ve srovnatelných dávkách byla nižší (30–50 %) (graf č.2). Pravděpodobnost úlevy bolesti (20 - 30%) po samotném kodeinu nebo kombinace nízké dávky paracetamolu s kodeinem se příliš nelišila od působení placebo (graf č.2). Metaanalýzy účinnosti kombinací vyšší dávky paracetamolu s nízkou dávkou kodeinu (např. 8 mg v 1 tbl Panadolu ultra) schází, lze však předpokládat, že bude dobrá po vyšší doporučené dávce (2 tbl).

Pro výhodné vlastnosti kombinací paracetamolu s opioidy svědčí nejen výsledky výše uvedených metanalýz, ale i fakt, že mezi 10 nejčastěji předepisovanými analgetiky v USA byly r. 2004 čtyři kombinace paracetamolu s opioidy (tabulka 6), přičemž kombinace hydrokodonu s paracetamolem představovala daleko nejčastěji předepisované léčivo v USA (více než 92 miliónů preskripcí).

Tab.č.6: 10 nejčastěji předepisovaných analgetik v USA v r. 2004.⁷⁷

Tabulka 1. 10 nejčastěji předepisovaných analgetik v USA r. 2004 (podle počtů předpisů www.rxlist.com)			
Poř.	Léčivo	Celkem preskripcí	Účinné látky
1	HYDROCODONE W/APAP	92,719,975	paracetamol+hydrokodon
17	IBUPROFEN	25,188,051	ibuprofen
27	CELEBREX	21,916,220	celekoxib
39	PROPOXYPHENE NAP W/APAP	17,931,369	paracetamol+propoxyfen
42	ACETAMINOPHEN W/CODEINE	16,079,867	paracetamol+kodein
49	NAPROXEN	13,918,496	naproxen
56	VIOXX	13,226,546	rofekoxib
62	BEXTRA	12,227,513	valdekoxib
63	OXYCODONE W/APAP	12,118,687	paracetamol+oxykodon
65	TRAMADOL	11,852,004	tramadol

poř. = pořadí v seznamu 300 nejčastěji předepisovaných léčiv
 paracetamol + opioidy; NSA; opioidy

Kombinace paracetamolu s opioidy nemají na rozdíl od NSA závažná gastrointestinální, kardiovaskulární nebo renální rizika. Jsou proto vhodné zvláště pro pacienty u nichž jsou NSA nevhodná nebo kontraindikována, např. pro starší pacienty.

Riziko vzniku závislosti je u nich při krátkodobé aplikaci zanedbatelné. U nás je však tato skupina léčiv málo známá, minimálně podporovaná, většinou poddávkovávaná a s preskripčními podmínkami nevýhodnými pro pacienty (pouze na recept, až na jedinou výjimku musí být plně hrazeny pacientem). Důsledek: starší lidé s bolestmi jsou u nás podstatně častěji léčeni částečně hrazenými jednosložkovými nesteroidními antirevmatiky-antiflogistiky, ačkoliv jsou v tomto věku podstatně více ohroženi jejich závažnými nežádoucími účinky.

Paleta dostupných kombinací paracetamolu s kodeinem je u nás omezená (koncem r. 2007 pouze Korylan, Panadol Ultra a Talvosilen).

KORYLAN obsahuje pouze 325 mg paracetamolu a 28,7 mg kodeinu v 1 tabletě, což je podle současných poznatků poměrně nízké množství účinných látek. Proto je racionální podávat v jedné dávce raději rovnou 2 tbl Korylanu, čímž se dostaneme do středního pásma účinnosti (graf 2). Lze jej podávat v intervalu 4 hodin, nejvyšší denní dávka je 10 tablet. Na našem trhu je registrován od roku 1984.^{76; 41}

I u nás je již na trhu kombinace slabého opioidu tramadolu s paracetamolem (325 mg paracetamolu a 37,5 mg tramadolu v 1 tabletě - **ZALDIAR**). Doporučovaná jednotlivá dávka 650 mg paracetamolu s 75 mg tramadolu (odpovídající 2 tbl Zaldiaru) má poměrně vysokou pravděpodobnost tlumení bolesti (graf č.2). U části pacientů se může po 2 tbl Zaldiaru vyskytnout nauzea, závratě, spavost nebo další nežádoucí účinky.

Kombinace ASA nebo NSA s opioidy

V USA se používá kombinace ibuprofenu s opioidy (hydrokodonem nebo oxykodonem).⁷⁶

ALNAGON – Má největší návykový potenciál, protože obsahuje hned tři návykové složky:

- kofein (0,08000 g)
- fenobarbital (0,02000 g)
- kodein (0,01915) g.

Jednorázová dávka u dospělých nad 15 let je 1-2 tablety, obvyklá denní dávka je 3-6 tablet.

Přípravek zvyšuje riziko krvácení u pacientů, kteří užívají antikoagulantia tím, že zvyšuje podíl volného léčiva jeho vytěsněním z vazby na proteiny. Stejným mechanismem zvyšuje účinek perorálních antidiabetik.

Pacienti si brzy uvědomovali nejen analgetický, ale i euforický efekt Alnagonu. V užívání většího množství Alnagonu per os brání přítomnost kyseliny acetylsalicylové (0,38000 g), která působí žaludeční potíže. Proto u závislých perorálních uživatelů dochází jen vzácně k překročení dávky 6 tablet denně.

Kromě perorálního užívání se v sedmdesátých letech objevilo intravenózní užívání Alnagonu upraveného rozpuštěním a filtrací. Protože nejvíce rozpustný je kodein, filtrát obsahoval největší množství právě této látky. K jednorázovému užívání intravenózní cestou pak docházelo u závislých v dávce až dvacet tablet denně. Časté byly záněty žil a flebotrombózy vedoucí k úplnému zničení povrchního žilního systému. Proto docházelo i k aplikaci nitrosvalové, která zase vedla k tvorbě abscesů s horečnatými stavy. U pacientů se vyvinula závislost morfinového typu. Závislost tohoto typu je nazývána *parenterální alnagonismus*. Určitým opatřením ke snížení počtu uživatelů bylo snížení jeho dostupnosti zavedením Alnagonu na recept. V době, kdy se stal dostupným heroin, dávají pacienti přednost heroinu.

Podstatným znakem pacientů užívajících injekčně Alnagon byla euforie, spokojenost, zpomalení v myšlení i konání, lhostejnost vůči okolí. Jediným jejich zájmem bylo sehnat si dostatek Alnagonu, užít jej injekčně a částečně uniknout z reality.

U alnagonistů se projevovaly všechny tři složky závislosti:

- somatická, charakterizovaná syndromem z odnětí, který ale nebyl tak výrazný jako u heroinistů;
- psychická, vyjádřená silným cravingem;
- rituální složka nitrožilní aplikace.

Péče o tyto pacienty je stejná jako o jiné pacienty s problematikou závislosti. Kompozitní analgetika se složkami vedoucími k závislosti nebo se složkami, které je možné použít jako prekurzory pro výrobu ilegálních drog, by měla být dostupná pouze na lékařský předpis.^{18; 77}

V českých podmínkách se na drogové scéně v období socialistického Československa značně rozšířila podomácky vyráběná droga **braun** (brown), pojmenovaná podle své sytě hnědé barvy. V současné době jeho zneužívání ustupuje jiným druhům drog.

Hlavní složkou braunu je hydrokodon, který je možné získat z běžně dostupných léčiv (analgetik, antitusik aj.) obsahujících kodein. Braun je připravován v domácích podmínkách za použití běžných chemikálií a běžně dostupného laboratorního skla. Podle průběhu reakce je možné získat různě kvalitní produkt. V případě úspěchu ve finálním produktu převažuje hydrokodon nad kodeinem, případně může kodein i chybět. Nekvalitní braun, obsahující

větší díl kodeinu a pouze málo hydrokodonu, je pouze nahnědlý. Kromě hydrokodonu, dihydrokodeinu a kodeinu může být v braunu přítomen i hydromorfin a malé množství morfia.

Účinky se braun řadí k opiátům. Tolerance se vyvíjí rychle. Závislost není uživatelem po dlouhou dobu pocíťována. Abstinenční příznaky nejsou specifické. Absolutní závislost nastává až za delší časové období, i za několik let. Poté má stejně intenzivní průběh jako u ostatních opiátů.¹⁷ V současnosti obliba braunu u nás klesá.⁵

Při dotazování studentů vysokých škol ve východočeském regionu na přelomu r. 1996/1997 uvedlo užívání přípravku Alnagon 0 - 4,1%.⁷⁸ V roce 2000 uvedlo celoživotní prevalenci užití Alnagonu 1,3% studentů, kteří nastoupili do prvního ročníku Farmaceutické fakulty UK v Hradci Králové. Jednalo se o studenty ve věku 18 – 26 let. Užití Alnagonu uvedli pouze muži. S braunem mělo zkušenost 0,7% dotazovaných studentů.⁷⁹

Kombinace ASA nebo NSA s paracetamolem

Mezi kombinace ASA s paracetamolem (a kofeinem) patří TOMAPYRIN, hojně prodáváný v Německu, a také náš dosavadní ACIFEIN.

Kombinace ASA nebo NSA s opioidy nebo paracetamolem však postrádají šetrnost vůči GIT.

Kombinace nekyselých pyrazolonů s opioidními analgetiky nebo paracetamolem

Kombinace nekyselých pyrazolonů s opioidy je u nás zastoupena *Vítkovými prášky* (fenazon+kodein a další látky). V Německu se osvědčuje společné podávání metamizolu s tramadolem. Kombinace propyfenazonu s paracetamolem (a kofeinem) je v SARIDONu, a také v našem dosavadním VALETOLu.⁷⁶

Spasmoanalgetika

Specifickou skupinou jsou tzv. spasioanalgetika, kombinace analgetika a spasmolytika. Používají se u bolestivých stavů spojených se stahy hladkého

svalstva. Hlavními indikacemi jsou kolikovitě bolesti trávicího traktu, žlučových a močových cest, migrenózní obtíže. Použití má být krátkodobé pro nebezpečí návyku a více nežádoucích účinků.

Analgetickou složkou bývá nejčastěji derivát phenazonu, *metamizol*, *kodein* a *kofein*. Spasmolytickou složkou je papaverin, pitofenon a další. Některé preparáty z této skupiny byly dokonce pro návykovost a zároveň množství vedlejších příznaků zakázány nebo inovovány (Spasmoveralgin - Spasmoveralgin Neo; ukončená výroba). Preparáty typu Novalgin, Algifen jsou považovány za poměrně bezpečné s menším rizikem návyku, pokud jsou používány nárazově.^{32; 34; 80}

ALGIFEN NEO je kombinovaný spasmooanalgetický přípravek, obsahující nenarkotické analgetikum ze skupiny pyrazolonů – metamizol a spasmolytický působící látku – pitofenon.

Účinek nastupuje obvykle během 15 minut a trvá minimálně 4 hodiny.

Metamizol má výrazné analgetické, antipyretické a ve vysokých dávkách i antiflogistické účinky. Působí rovněž mírně spasmolyticky. V přípravku se využívá zejména jeho analgetické aktivity a také protizánětlivého a spasmolytického účinku tam, kde je bolest vyvolána některým z těchto faktorů. Mechanismus účinku spočívá v inhibici cyklooxygenázy, syntéze tromboxanu v destičkách, agregace destiček indukované arachidonovou kyselinou a syntézy prostaglandinu E₁ a E₂. Je stejně účinným inhibitorem syntézy prostaglandinů jako kyselina acetylosalicylová. Účinky metamizolu mohou být jak periferní, tak centrální. Je známo, že metamizol působí na centrum pro regulaci teploty v hypotalamu a tím snižuje zvýšenou tělesnou teplotu.

Metabolizuje se v játrech na sekundární aktivní metabolit 4 - aminoantipyrin (4-AA) a inaktivní metabolity. Metabolity se vylučují převážně močí. Eliminační biologický poločas je pro 4-AA 4-5 hodin.

Pitofenon patří mezi muskulotropní spasmolytika. Má tedy přímý relaxační účinek na hladké svalstvo. Pitofenon se dobře resorbuje z trávicího traktu a snadno proniká buněčnými membránami; prochází hematoencefalickou i placentární bariérou. Destrukce v organismu probíhá především hydrolýzou v játrech. Metabolity se vylučují převážně ledvinami.

Zkušenosti s užíváním přípravku ALGIFEN NEO u těhotných žen nejsou. Byla však popsána zvýšená incidence Wilmsova nádoru (nefroblastomu) u dětí, jejichž matky užívaly v těhotenství metamizol. Proto je podávání přípravku ALGIFEN NEO v těhotenství kontraindikováno.

Aktivní metabolity metamizolu, přecházejí do mateřského mléka a nacházejí se zde ve vyšších koncentracích než v plazmě. Proto se podávání přípravku ALGIFEN NEO během kojení nedoporučuje.⁸¹

NOVALGIN - metamizolum natrium monohydr.500mg (odpovídá 443,1 mg). KI:děti,1. a 3. trimestr, kojení. Dávkování 1-2 tablety 1-4krát za den.⁸²

2.5.1.4.5 DALŠÍ ANALGETICKY PŮSOBÍCÍ LÁTKY

Opomíjenou kategorií léků tišících bolest jsou **psychofarmaka**. Především se jedná o tricyklická antidepresiva (amitriptylin, dosulepin), která jsou dosti účinná, a to i u pacientů s nádorovým onemocněním a umožní snížit dávku opioidních analgetik. Účinná jsou rovněž antidepresiva 3.generace skupiny SSRI (citalopram, fluoxetin), taktéž i některá antiepileptika (carbamazepin, gabapentin), které s efektem účinkují i u bolesti nervů. Závislost na antidepresivech se u nás prakticky nevyskytuje.¹⁸

2.5.2 SEDATIVA A HYPNOTIKA

2.5.2.1 ÚVOD

Sedativa a hypnotika jsou nejčastěji předepisovanými psychoaktivními látkami. Hypnotika jsou léky negativně ovlivňující vigilitu (bdělost) – tedy vyvolávají ospalost a navozují spánek. Indikací jsou poruchy spánku nejrůznější etiologie, předoperační příprava a vlastní anestezie. U subkultur toxikomanů bývají sedativa nebo hypnotika užívána jako doplněk jiných látek.^{18; 83}

Poruchy spánku a cyklu spánek-bdění patří k nejčastějším poruchám vůbec. Vedou ke snížení kvality života postižených a jsou finančně nákladné.⁸⁴ Nedostatečně dlouhý nebo nekvalitní spánek má za následek zhoršení kognitivních funkcí (paměti, koncentrace, abstraktního myšlení a exekutivních funkcí zahrnujících plánování a řešení úkolů), poruchy chování (hyperaktivitu, impulsivitu), změny nálady a emocí (podrážděnost, agresivitu, úzkostnost, labilitu nálady). Deficit hlubokého spánku delta vede k poruchám imunity, častější nemocnosti.⁸⁵ Zachování spánkové architektury je proto důležité u starších lidí, jejichž paměťové funkce jsou zranitelnější v důsledku biologických změn spojených se stárnutím mozku.

Fyziologické studie potvrzují, že v průběhu lidského života dochází ke změnám architektury spánku. Ve stáří se zkracuje období hlubokého spánku (non-REM, stadia 3 a 4), které ovlivňuje pocit osvěžení následující den. Zkracování délky REM spánku a častější přechodné fáze (stadium 2) vedou u starších osob k lehčímu a fragmentovanějšímu spánku s více probouzeními. Snížená produkce melatoninu a růstového hormonu typická pro vyšší věk nepříznivě ovlivňuje cirkadiánní rytmicitu a přispívá k poruchám spánkového cyklu ve stáří. Potencující negativní vliv na udržení spánkové rytmicity má i změněný denní režim, celkový nedostatek fyzické a mentální činnosti přes den a nedostatečná expozice dennímu světlu (denní světlo přes den a tma v noci).²⁹

Nespavostí trpí více než třetina všech lidí na světě.⁸⁶ Podle epidemiologických dotazníkových šetření si na nespavost stěžuje asi 25 - 30 % starší populace.²⁹ Z celkového počtu všech jejích typů jich je asi 40 - 60 % sdružených s depresivní či úzkostnou poruchou. Z výsledků

dlouhodobých studií vyplývá, že samotná insomnie zvyšuje pravděpodobnost rozvoje duševní poruchy.⁸⁶

Ženy navštěvují lékaře z důvodu insomnie 1,5x častěji. Nejvíce pacientů s insomnií mezi oběma pohlavími byla ve studii z let 1997-2002 ve věku 18 - 64 let.⁸⁷ Podle taiwanské studie z r. 2001, 21,7% pacientů starších 65 let navštívilo lékaře z důvodu insomnie. Jejich průměrný věk byl 74 let, přibližně stejně často se jednalo o ženy i muže. Pacienti trpící depresí spotřebovali více hypnotik.⁸⁸

Také výskyt nespavosti u dětí školního věku je většinou spojen s psychickými problémy (úzkostí, neurózou), v dospívání může být prvním příznakem začínajícího psychiatrického onemocnění (deprese, schizofrenie).⁸⁵ Za chronickou nespavost je považován stav, kdy se porucha vyskytne nejméně třikrát týdně po dobu nejméně jednoho měsíce.²⁹

Insomnie se řadí mezi neorganické poruchy spánku. Jedná se o nedostatečné množství a/nebo kvalitu spánku - obtížné usínání, časté probouzení v průběhu noci a časně ranní probouzení.⁸⁴

Tab.č.7: Časté příčiny poruch spánku.²⁹

Tab. 1. Časté příčiny poruch spánku ve stáří
* Somatické: bolest, svědění, dušnost, nykturie, pálení žáhy, kašel, parestazie, křeče v lýtkách, syndrom neklidných nohou
* Psychogenní: psychické konflikty, stres, psychiatrická onemocnění a poruchy (úzkost, deprese, poruchy přizpůsobení, demence, zneužívání návykových látek)
* Environmentální: prostředí nevhodné pro spánek (hluk, světlo, nemocnice), nedostatek fyzické aktivity během dne, opakované „zdřímnutí si“ přes den, nedostatek denního světla
* Ostatní: kofein, alkohol, nikotin a farmaka (viz tab. 2)

Mohou ji způsobit i některá farmaka. Uplatnit se může i abúzus kofeinu ve formě kávy, zejména pití kávy večer a na noc.⁸⁴

Tab.č.8: Farmaka, která častěji vyvolávají poruchy spánku.²⁹

Tab. 2. Farmaka, která častěji vyvolávají poruchy spánku
Antidepresiva: SSRI, inhibitory monoaminooxidázy, bupropion, venlafaxin
Antihypertenziva: β -blokátory, klonidín, methyldopa, reserpin
Sympatomimetika: xantiny (theofylin), bronchodilatancia (terbutalin, salmeterol, metaproterenol), nosní dekonjestiva (pseudoefedrin)
Hormonální přípravky: fenytoin, levodopa, topiramát, lamotrigin, metylfenidát
Neurologická léčiva: fenytoin, levodopa, topiramát, lamotrigin, metylfenidát
Anticholinergika: ipratropium
Protinádorová léčiva: medroxyprogesteron, goserelin, leuprolid, interferon, daunorubicin

Někteří lidé trpí strachem z toho, že neusnou; pak opravdu trpí neorganickou insomnií. Dochází k němu především tam, kde se postižený setkal s insomnií na podkladě bolestí nebo jiných tělesných obtíží, a i poté, co tyto obtíže ustoupily, přetrvává obava z toho, že nebude schopen usnout. Postižení se poruchou spánku značně zaobírají. Při poruchách usínání mají tendenci ráno dospávat, a o to hůře pak večer usínají, dochází k posunutí cyklu spánek-bdění. Někdy bývají po probuzení unavení, podávají malý výkon. To pak zvyšuje psychogenní riziko špatného usínání, vzniká bludný kruh. Právě pacienti s poruchou usínání mají největší tendence užívat hypnotika. Někdy u nich dochází k abúzu. Důležitý je také vliv prostředí na usínání. Poruchy usínání přicházejí i po dlouhodobém abúzu hypnotik a jejich následném vysazení.⁸⁴

Účinek sedativ/hypnotik, mechanismus účinku, závislost

Účinek je odstupňován podle velikosti dávky v pořadí sedace - hypnóza - narkóza.

Sedace znamená uklidnění pacienta (motorické i psychické). Za sedativa se považují takové léky, které nevedou samy o sobě k navození spánku. Jsou to například výtažky z rostlin (kozlík lékařský, mučenka), dále bromisoval, guaifenezin. Některé léky, řazené do této skupiny však ve větších dávkách mohou spánek přece jenom navodit (bromisoval, phenobarbital). Jsou považována za léčiva doplňková, často i obsolentní.

Hypnóza představuje stav podobný fyziologickému spánku. Ideální hypnotikum by mělo zachovat fyziologický sled fází REM a nonREM. Většina léků však REM spánek zkracuje, což vede k pocitu nedostatečného „vyspání“. Po vysazení léčby se může projevit „rebound fenomén“, tj. převaha REM spánku, jež přináší až nepříjemné sny a opakovaná probuzení (tj. vyúsťuje v probuzení a následnou insomnií – nespavost).

Mechanismus účinku většiny hypnotik spočívá v působení na GABA_A-receptorový komplex, jehož součástí jsou benzodiazepinové receptory pro barbituráty a clometiazol. Celý komplex je součástí chloridového kanálu. GABA je inhibiční mediátor, který obsazuje svůj specifický receptor, čímž vede k otevření kanálu a proudění chloridových iontů směrem dovnitř, intracelulární potenciál ještě dále klesá. Následkem je hyperpolarizace membrány a inhibice funkce neuronů.⁸⁹

Riziko vzniku závislosti se u jednotlivých hypnotik liší: nejvyšší je u barbiturátů, v sestupném pořadí pak u diazepamu, flunitrazepamu, lorazepamu, temazepamu, zaleplonu, eszopiklonu, triazolamu, zopiklonu, flurazepamu, zolpidemu a nejnižší u oxazepamu.²⁹

2.5.2.2 ROZDĚLENÍ HYPNOTIK PODLE ÚČINKU

1. generace – mají nespecifický účinek, vykazují snadné navození lékové závislosti, toleranci, vysokou toxicitu a četné interakce s jinými léky.

Barbiturátová hypnotika jsou deriváty kyseliny barbiturové, výrazně zkracují REM spánek. Jejich terapeutická šíře je velmi úzká. Při vzniku tolerance je pro ně charakteristické, že se vyvíjí tolerance na účinek, ne tolerance na toxicitu. Zvyšování dávek pro udržení terapeutického účinku vede k přibližování se k dávkám toxickým.⁸⁹

Do léčby byly zavedeny v roce 1903.²⁹ V současnosti jsou barbituráty používány v úvodu do celkové anestezie (ultrakrátce působící tiopental) nebo jako alternativní léčiva v terapii epilepsie (fenobarbital, primadon). Jako hypnotika se nepoužívají.⁸⁹

Nejčastější způsob užití je perorální, mohou však být rozpuštěny a aplikovány intravenózně.

Nejčastěji jsou **klasifikovány podle délky trvání účinku** na:

- ultra – krátce působící barbituráty (15 minut až 3 hodiny), užívané jako anestetika (np. methohexital, thiopental);
- krátce až středně dlouho působící barbituráty (3 - 12 hodin), užívané pro jejich sedativně - hypnotický účinek (np. amobarbital, butobarbital, pentobarbital, secobarbital);
- dlouhodobě působící barbituráty (12 – 24 hodin), taktéž nalézající užití jako sedativa - hypnotika (np. phenobarbital).

Kratší dobu účinkující barbituráty se rychleji absorbují, působí mohutnější intoxikaci a mají větší návykový potenciál.

Akutní intoxikace

Pro akutní intoxikaci je charakteristické tzv. *barbiturátové kóma*. Zpočátku se objevující bolesti hlavy, zčervenání v obličeji, rychlé plýtké dýchání jsou vystřídány nauzeou, případně zvracením, na kůži může být jasně červená vyrážka. Svalstvo bývá napjaté, zornice zúžené, často nereagující na osvit.

Jestliže dávky dosáhnou 0,6g/denně, projeví se poškození mentálních schopností, zmatenost, emoční nestabilita, nystagmus, poruchy řeči, poruchy hybnosti. Postupně nastupuje bezvědomí a kóma, svalové napětí se vytrácí, původní červenaní kůže ustupuje cyanóze, krevní tlak klesá, puls bývá nepravidelný. Dochází k zadržování moči s možným rozvratem vnitřního prostředí. Poněvadž vysoké dávky barbiturátů tlumí dýchací centra, nastává smrt selháním regulačních funkcí právě těchto center.

Nevýhodou barbiturátů je jejich velmi nízký terapeutický index; pouze desetinasobek terapeutické dávky už může být letální. Barbituráty jsou často zneužívány jako prostředek sebevraždy.^{5; 90} Ještě v 80.letech byly častou příčinou fatálních intoxikací.^{91; 92}

Závislost, abstinční syndrom

Chronické užívání vede k psychické i somatické závislosti, a to při užívání dávek 0,4 g / denně nebo více.^{18; 90} K jejímu rozvoji je obvykle zapotřebí nejméně několika měsíců denního užívání, ale existují velmi široké interindividuální rozdíly.⁸³ Přestane-li se látka náhle užívat, dochází k rozvoji *abstinčního syndromu*. Ten zahrnuje insomnii, excitabilitu, slabý třes a ztrátu chuti k jídlu. Pokud byly užívány dávky vysoké, objevují se silnější příznaky jako slabost, zvracení, ortostatická hypotenze, tachykardie, zrychlení dechové frekvence, epileptické záchvaty typu grand mal nebo křeče. Delirium s horečkou, dezorientací a halucinacemi se může rovněž objevit. Na rozdíl od benzodiazepinů může být abstinční syndrom po barbiturátech životu nebezpečný.⁹⁰

Nebarbiturátová hypnotika mají jen jediného používaného zástupce - **clomethiazol**. Je vhodný zejména u geriatrických nemocných pro kratší biologický poločas s nepřítomností ranní kocoviny. Nevýhodou je velmi rychlý vznik lékové závislosti.

2.generace – benzodiazepinová hypnotika představují v současnosti nejčastěji předepisovaná hypnotika.⁸⁹ Benzodiazepiny byly zavedeny do klinické praxe počátkem 60. let 20. století. Benzodiazepinová hypnotika jsou dostupná na českém trhu od 70. let minulého století.²⁹ Jejich účinky na CNS

jsou komplexní: anxiolytické, sedativní, hypnotické, myorelaxační, antikonvulzivní a amnestické. Jejich vzájemné proporce jsou proměnlivé, závisí na vlastnostech jednotlivých léčiv, zejména podtypu ovlivňovaných BZD receptorů.⁸⁹ Benzodiazepiny narušují architekturu spánku, potlačují REM spánek lehce nebo středně silně, a tím i snění a krátkodobou paměť.⁹³

Benzodiazepiny převládly nad barbituráty ze dvou důvodů:

- mají podstatně *širší terapeutický index* (letální dávka je mnohem vyšší než dávka účinná);
- barbituráty rychle indukují činnost jaterních mikrozomálních enzymů a způsobují tak vznik tolerance. Benzodiazepiny *indukčně nepůsobí*. Tolerance nevzniká na všechny účinky rovnoměrně, ale vyvíjí se na sedativní účinek; na potlačení dechu tolerance nevzniká.

Benzodiazepiny v nižších dávkách vyvolávají euforii méně než barbituráty, vyvolávají odbrzdění zábran (dezinhibici), někdy s hostilním a agresivním jednáním, zvláště v kombinaci s alkoholem. Čisté intoxikace benzodiazepiny probíhají málokdy fatálně, benzodiazepiny relativně méně tlumí dechové centrum, jejich předávkování je méně nebezpečné než například barbituráty. Ovšem v kombinaci s jinými CNS tlumícími látkami (např. alkoholem) mohou i relativně malé dávky způsobit smrt. Pro předávkování BZD je typická ospalost, letargie, zmatenost a mírný útlum vitálních funkcí.¹⁸

3.generace – zolpidem a zopiklon. Jde o hypnotika se specifickým hypnotickým účinkem na BZD₁ receptorech. Tato léčiva zkracují spánkovou latenci a počet probuzení, prodlužují délku spánku a zlepšují jeho kvalitu.⁸⁹

Vedlejší účinky

Ve srovnání s placebem se vedlejší účinky **kognitivní** vyskytují 4,78x častěji, **psychomotorické** 2,61x a **denní únava** byla 3,82x častější. Ztráty paměti a zmatenost byly hlášeny v souvislosti se staršími hypnotiky jako

triazolam a novějšími sedativy jako je zolpidem u pacientů všech věkových kategorií.

Zjistilo se také, že narušení vyjádřování ráno po užití sedativ, jakkoli je zřejmé, je malé. Ačkoli jsou hlášeny případy únavy po požití BZD, odchylky v reakčním čase či koordinaci očí se jen málo liší od normálu.

Epidemiologický průzkum ukázal, že narůstající je riziko autonehod u starších osob, které užívají dlouhodobě působící sedativa (nitrazepam, flurazepam), avšak nikoli krátkodobě působící látky (triazolam, temazepam).

Klinicky významné jsou zejména u starších osob (nad 60 let) z hlediska rizika pádů a kognitivního narušení.

Hypnotika 2. a 3. generace jsou předepisována 5% starších lidí v Severní Americe a 33% Velké Británii. Navzdory širokému užívání sedativ/hypnotik u starších osob, poměr risk-benefit není znám. Z metaanalýzy 24 studií vyplynulo, že sedativa, zvláště benzodiazepiny, mohou být méně prospěšné starším pacientům ve srovnání s mladšími. Navozená délka spánku je nižší a potenciál starších lidí k vedlejším účinkům je vyšší.⁹⁴

Intoxikace

Intoxikace sedativy a hypnotiky se vyskytují nejčastěji u sebevražedných pokusů. Vedoucím příznakem jsou poruchy vědomí různé hloubky, intoxikace mohou končit fatálně, smrt může nastat selháním periferní cirkulace, útlumem dechu a u krátkodobě působících barbiturátů edémem plic.¹⁸ Je – li intoxikace sedativy nebo hypnotiky těžká, může být doprovázena hypotenzí, hypotermií a obleněním dávivého reflexu.⁸³

Tab.č.9: Diagnostická kritéria MKN – 10 pro akutní intoxikaci sedativy nebo hypnotiky.⁸³

A. Musí být splněna obecná kritéria pro akutní intoxikace.	
B. Musí být dysfunkční chování, projevující se nejméně jednou z následujících charakteristik:	<ul style="list-style-type: none"> ▪ euforie a dezinhibice; ▪ apatie a útlum; ▪ hrubost nebo agresivita; ▪ labilita nálady; ▪ zhoršení pozornosti; ▪ anterográdní amnézie; ▪ zhoršení psychomotorického výkonu; ▪ rušivý vliv na výkon běžných denních činností.
C. Musí být přítomen nejméně jeden z následujících znaků:	<ul style="list-style-type: none"> ▪ kolísavá chůze; ▪ obtíže při stoji; ▪ setřelá řeč; ▪ nystagmus; ▪ snížené vědomí (np. stupor, koma); ▪ erytematózní kožní léze nebo puchýře.

Detekce

Barbituráty a metabolity jsou detekovány imunochromatograficky s 92% senzitivitou a 98% specifícností (srovnání s GC-MS). Metabolity nacházíme zvýšené v moči již několik hodin po požití, zvýšené hodnoty nacházíme 4-7 dnů.

Většina benzodiazepinů je rychle metabolizována v játrech a vylučována jako metabolity do moče.⁹⁵ Při toxikologickém stanovení těchto látek je doporučována chromatografie přinejmenším jako doplněk tradiční imunoanalýzy, která má zpravidla potíže s látkami s účinkem podobným morfinu, jako je lorazepam a triazolam a nelze jí detekovat nebenzodiazepiny jako jsou zopiklon a zolpidem.

V současné době se rozvíjí LC-MS jako součást rutinního toxikologického vybavení, které umožní zkoušení širšího okruhu benzodiazepinů. Tato metoda je výhodná také pro možnost simultánního stanovení vzorku včetně kvantitativního stanovení.⁹⁶ Stanovení alprazolamu, obtížně stanovitelného imunologicky i GC/MS, doplňuje HPLC.⁹⁷

Posmrtně dochází k redistribuci toxikologicky významných látek v krevních vzorcích odebraných z různých částí oběhového systému.⁶⁷

Až na některé výjimky, rodičovský benzodiazepin je zpravidla určován v krvi, vlasech a pevných tkáních, naproti tomu metabolity bývají stanovovány v moči. 7-amino-metabolity nitrobenzodiazepinů vznikají posmrtně a je třeba je stanovovat spolu s rodičovskou látkou ve všech post mortem případech. Stanovení koncentrace v moči vyžaduje prvotní hydrolýzu k uvolnění glukuronidových metabolitů ze skupiny diazepamu (temzepam, oxazepam).

Otravy spojené s touto skupinou látek jsou poměrně časté. Mnoho fatálních intoxikací je hlášeno právě v souvislosti s benzodiazepiny, zvláště u osob s poruchou kardio-respiračních funkcí, a to hlavně u strašících osob. Jsou rovněž velmi často spojovány s opioidovými případy, jako jsou heroinová a metadonová úmrtí, ve kterých mohou hrát významnou roli.⁹⁶

2.5.2.3 LÉKY JINÝCH TERAPEUTICKÝCH SKUPIN SE SEDATIVNÍM ÚČINKEM

Ze skupin léků s jiným hlavním terapeutickým použitím jsou pro svůj sedativní účinek využíváni někteří **antagonisté H₁** – histaminových receptorů, např. difenhydramin, promethazin, hydroxyzin.⁸³ Využívají se nejen k léčbě poruch spánku, ale také pro své anxiolytické působení. Právě v terapii úzkosti, nejčastěji spojené s anestezií a chirurgickým zákrokem, má největší použití hydroxyzin. Problémem může být jejich anticholinergní účinek.²⁹ Vyvolává dále sedaci, suchost sliznic a tlumí zvracení.

Antipsychotika (neuroleptika) jako chlopromazin jsou užívána u vybraných pacientů k léčbě úzkosti, přestože jsou mnohem toxičtější než benzodiazepiny nebo azapirony.

Antidepressiva jako amitriptilin vyvolávají značnou sedaci a jsou užívána k léčbě některých forem úzkosti, jako fobické a panické poruchy. I ony mají více nežádoucích účinků a jejich použití by mělo být rezervováno pro pacienty neodpovídající nebo netolerující bezpečnější anxiolytika.

Zdrojem drogy přírodního původu, zvané **kava – kava**, je matečná rostlina *Piper methysticum*, pepřovník opojný. Droga se používá pro přípravu nápoje se sedativními účinky. Jsou známy případy *kavaismu* s tělesnou sešlostí, třesem rukou, zánětem spojivek a zhoršeným viděním a duševními změnami obvyklými v pokročilých stádiích toxikomanií. Kava-kava je tedy návyková, ale závislost se u nás vyskytuje zřídka.⁸³

Za fyziologických okolností dochází ke zvýšení koncentrace **melatoninu** v noci a ve spánku a uvažovalo se o možnosti využít melatonin jako „fyziologické hypnotikum“. Podání melatoninu před usnutím zajišťuje zlepšenou adaptaci na časový posun a úpravu biologických rytmů při přesunech mezi vzdálenějšími časovými pásmy. Doporučuje se jeho podání k odstranění poruch spánku vyvolaných touto změnou.²⁹ Melatonin je indolamin, který vzniká ze serotoninu. Deprese úzce souvisí s desynchronizací cirkadiálních rytmů. V nejbližší době se na trh dostane analog melatoninu pod obchodním názvem Agomelatin. V klinických zkouškách tento agonista melatoninových receptorů prokazuje anxiolytické a antidepressivní účinky.⁹⁸

Perspektivní látkou, registrovanou FDA v roce 2005 je **ramelteon** (pod názvem Rozerem), agonista melatoninových receptorů MT1 a MT2 v nucleus suprachiasmaticus. Jeho primárním účinkem je zkrácení spánkové latence a zlepšení usínání.²⁹ Jeho podávání vedlo i ke zvýšení celkové doby spánku a spánkové účinnosti.⁸⁶

V současné době je ramelteon indikován v USA jako jediné hypnotikum i pro dlouhodobou léčbu. Vzhledem k bezpečnostnímu profilu (nenavozuje větší útlum CNS, nezpůsobuje kognitivní ani psychomotorické NÚ a není návykový) by mohl představovat vhodnou alternativu pro geriatrické nemocné, pacienty s obstrukční chorobou plic, se syndromem spánkové apnoe a vysokým rizikem návykového chování.²

V r.2006 byly zveřejněny výsledky studie hodnotící návykový potenciál, subjektivní hodnocení a vliv na motoriku a kognitivní narušení ramelteonu ve srovnání s triazolamem.

Ve srovnání s placebem, ramelteon ve všech podávaných koncentracích nevykazoval ze subjektivního hlediska žádný signifikantní účinek, který by souvisel s návykovým potenciálem. Při dotazování po farmakologické klasifikaci se 79% subjektů domnívalo, že se v případě nejvyšší dávky ramelteonu jednalo o placebo. A nevykazoval také v porovnání s placebem žádný efekt z hlediska pozorovatele (motorika, kognitivní narušení). Naproti tomu triazolam vykazoval účinek v závislosti na dávce, jak z hlediska subjektů, pozorovatele, vlivu na motoriku a kognitivní narušení. Ramelteon tedy nevykazoval signifikantní účinek z hlediska návykového potenciálu, vlivu na motoriku a kognitivitu ani po 20 opakovaných podáních terapeutické dávky.⁹⁹

Orexiny jsou neuropeptidy vznikající v mozku, respektive ve speciálních neuronech lokalizovaných v hypothalamu, a hrající významnou roli v regulaci cyklu spánku a bdění. Přípravek označovaný zatím jen jako *ACT-078573* je prvním antagonistou orexinových receptorů, který prostupuje hematoencefalickou bariérou a vyznačuje se schopností dočasné a reverzibilní blokády obou typů receptorů – OX1 i OX2. Zlepšení dosažené v aktivně léčené skupině ve srovnání se skupinou placebovou dosahovalo statistické významnosti ($P < 0,0001$), léčba byla dobře tolerována a nevyskytly se žádné

závažné nežádoucí účinky. Charakter a významnost dosaženého zlepšení svědčí pro to, že právě orexinový systém hraje u insomnie klíčovou roli a že pomocí jeho antagonizace lze zlepšit jak indukci, tak trvání spánku.¹⁰⁰

2.5.3 BENZODIAZEPINY

2.5.3.1 ÚVOD

Benzodiazepiny patří v západním světě k nejčastěji předepisovaným lékům při poruchách spánku a anxiózních stavech. Jsou předepisovány také z důvodu pohotovosti ke křečím, nadměrného svalového napětí, sedace před chirurgickým zákrokem, při výskytu mimovolních pohybů, alkoholové detoxifikaci či úzkosti spojené s kardiovaskulárními a gastrointestinálními potížemi.^{101; 102}

Benzodiazepiny jsou ovšem při ambulantní léčbě závislosti na alkoholu také rizikové, s ohledem na interakce s alkoholem a s možností vzniku kombinované závislosti na alkoholu a benzodiazepinech, což je stav obtížně léčitelný. Krátkodobé podávání benzodiazepinů však nelze v indikovaných případech zcela vyloučit.¹⁰³

Některé benzodiazepiny mají více vyjádřeny anxiolytické vlastnosti (alprazolam, oxazepam), jiné antikonvulzivní (klonazepam) či myorelaxační (tetrazepam).¹⁰⁴

Jako hypnotika se uplatňují flunitrazepam, midazolam a další.³⁴ Mezi sedativním a hypnotickým účinkem existuje v případě benzodiazepinů spojitost závislá na dávce. Benzodiazepiny zkracují dobu nástupu spánku a snižují počet probuzení, zkracují však také REM fázi spánku.¹⁰⁴

Anxiolytika (trankvilizéry) nejsou uvedena v názvu skupiny F13 - Poruchy vyvolané užíváním sedativ a hypnotik v MKN - 10, ale plně sem patří, protože jde o další skupinu léků, na které vzniká velmi často závislost. Jedná se o léky k tlumení patologického strachu a úzkosti. Zařadily se mezi nejčastěji předepisované léky a bohužel se staly i léky nejčastěji zneužívanými.¹⁸

Anxiolytika se používají více u krátkodobé bolesti spojené s úzkostí, psychickým napětím u psychosomatických onemocnění, a tam, kde je přítomna tenzní a spastická složka svalové bolesti. Výhodné je jejich použití u bolestí

spojených s insomnií. K nejčastěji používaným zástupcům patří diazepam, alprazolam a oxazepam.³²

Benzodiazepinová anxiolytika

Bývají také označovány jako **malé tranquilanty** nebo antifobika se selektivním útlumem CNS. Odstraňují úzkost (anxietu), psychickou tenzi a napětí, strach (fobie), trému apod.⁸⁹

Úzkost i strach mají pro organismus adaptivní funkci. Problém začíná tam, kde se úzkost či strach objevují příliš často, trvají příliš dlouho a jejich intenzita je vzhledem k situaci, která je spustila, příliš velká, nebo když se objevují v nepřiměřených situacích.¹⁰⁵ Není snadné rozhodnout, kdy je možné ponechat nemocného bez léčby, kdy je již třeba zasáhnout farmakoterapeuticky nebo psychoterapeuticky.

Anxiolytika je vhodné použít zpravidla tam, kde úzkost a strach u daného jedince způsobují somatické obtíže (palpitace, závratě, napětí svalstva, třes, zažívací obtíže, hyperventilace, nadměrné pocení, sucho v ústech, průjmy, bolesti hlavy či břicha, parestezie a další).

Farmakoterapie by měla být co nejkratší, aby umožnila překlenout životní krize, které vedly k anxietě. V některých případech se však nelze vyhnout dlouhodobému podávání. Chronická úzkost je základním projevem úzkostných poruch. Úzkostné poruchy se vyznačují záchvatovými nebo kontinuálně fluktuujícími stavy, při kterých se bez vazby na reálné nebezpečí objevují tělesné a psychické projevy úzkosti.

Nevýhodou používání anxiolytik je, že někteří jedinci volí raději farmakoterapii před řešením konfliktních situací a pak již nebývá daleko k lékové závislosti.^{89; 105}

Terapeutické využití v závislosti na farmakokinetických vlastnostech

Benzodiazepiny s krátkým a středně dlouhým poločasem jsou využívány spíše jako hypnotika (II.generace). Je – li potřebné navodit dlouhodobě účinné plazmatické koncentrace pro anxiolytické a antikonvulzivní působení, volíme léky s dlouhým $t_{1/2}$, jejichž biotransformace prochází cestou aktivních metabolitů s prodlouženou biodegradací (nordiazepam).

Významné anxiolytické účinky mají chlórdiazepoxid, medazepam, diazepam, bromazepam, lorazepam, alprazolam, klobazam a tofisopam. Posledně zmiňovaný je pozoruhodný tím, že nemá žádné účinky myorelaxační, naopak působí mírně stimulačně. Clonazepam je využíván jako antiepileptikum.⁸⁹

Mechanismus účinku

Benzodiazepinové receptory se vyskytují ubikvitně v celém centrálním nervovém systému.¹⁰² Benzodiazepiny selektivně obsazují místo na GABA_A receptorovém komplexu a zvyšují tak afinitu vazebného místa pro GABA.¹⁰⁴ Benzodiazepiny posilují inhibiční účinek kyseliny γ-aminomáselné (GABA), což je hlavní inhibiční neurotransmitter v mozku. Benzodiazepinový receptor je subtypem receptoru GABA_A. Aktivace benzodiazepinového receptoru facilituje účinek endogenní GABA, což vede k otevření chloridových iontových kanálů a poklesu neuronální excitability. Benzodiazepiny působí poměrně rychle, protože iontový kanál se může rychle otevírat a zavírat.¹⁰⁵

Byla prokázána existence **2 typů BZD receptorů**, které svou aktivací zprostředkují rozdílné účinky:

- BZD₁ - podmiňují sedativní, hypnotické a anxiolytické účinky;
- BZD₂ - účinky antikonvulzivní a myorelaxační.

Většina benzodiazepinů působí na obě skupiny, vzájemné proporce jednotlivých účinků jsou proměnlivé, závisí na vlastnostech jednotlivých léčiv. Zolpidem a zopiklon ovlivňují selektivně BZD₁ podtyp.

Účinky anxiolytické bývají relativně selektivní, **účinek hypnotický** a **myorelaxační** může vést k pocitu únavy a svalové slabosti. Nehodí se u lidí, u nichž se vyžaduje zvýšená pozornost a reaktivita (řízení motorového vozidla, obsluha strojů). Velké opatrnosti je třeba u myasthenia gravis.⁸⁹

GABA - receptorový komplex zprostředkovává nejen účinek benzodiazepinů, ale i dalších sedativně – hypnoticky působících látek. Benzodiazepiny a barbituráty působí skrze jiná vazebná místa receptoru a konformačními změnami zvyšují afinitu vazebného místa pro GABA, čímž potencují její inhibiční účinek.

Etanol ovlivňuje receptor změnou membránových vlastností, a tak zvyšuje afinitu ke GABA a dalším sedativům - hypnotikům. Benzodiazepiny, barbituráty a etanol tedy působí na téže receptoru, což vysvětluje jejich farmakologický synergismus a zkříženou toleranci.

Dlouhodobým užíváním vysokých dávek BZD (nebo etanolu) dochází ke zřejmému poklesu účinnosti GABA_A receptorů, pravděpodobně mechanismem **tolerance**. Je – li podávání vysokých dávek BZD nebo etanolu náhle přerušeno, tato „down – regulace“ inhibičního neurotransmiteru je demaskována, což vede k charakteristickým příznakům odvykacího syndromu.

Farmakokinetika, farmakodynamika

Jednotlivé látky se mohou lišit farmakokinetickými a farmakodynamickými vlastnostmi. Farmakologické vlastnosti, jako jsou *síla, biologický poločas, délka trvání účinku a rychlost nástupu a odeznění účinku*, mají spojitost s výskytem vedlejších účinků. Vývoj fyzické závislosti je předpověditelný a úměrný celkovému vystavení benzodiazepinům, ačkoli mezi jednotlivými pacienty existuje zřejmá variabilita.¹⁰²

Farmakokinetika BZD odpovídá jejich vyšší rozpustnosti v tucích, nezbytné pro vstup hematoencefalické membrány. Jsou tedy dobře absorbovány po perorálním podání, nicméně podléhají presystémové eliminaci v játrech. V krvi se transportují převážně vázány na plazmatické bílkoviny.⁸⁹

Farmakokinetické parametry se podstatně liší mezi látkami ze skupiny hypnotik s krátkým účinkem (oxazepam, midazolam) a dlouhým účinkem spolu s antianxiózním efektem (diazepam, alprazolam a flurazepam).⁹⁶ Pro eliminaci z organismu je nutná jejich biotransformace, přičemž často vznikají aktivní metabolity (np. diazepam na nordiazepam, flurazepam na desalkyl-flurazepam), které mají delší biologický poločas než mateřská látka (diazepam 30 – 50 hodin, nordiazepam 50 – 200 hodin), což výrazně prodlužuje účinek.⁹⁰ Avšak většina je metabolizována hydroxylací a /nebo glukuronidací.^{89; 96}

Těhotenství a laktace

Benzodiazepiny přestupují přes placentu do krevního oběhu plodu. Plodem jsou metabolizovány pomaleji. Teratogenní efekt nebyl prokázán, někteří autoři popisují častější výskyt nižší porodní hmotnosti a délky u plodů matek, u nichž byly tyto léky používány v 1. trimestru těhotenství - jako důsledek užívání diazepamem byl popsán zvýšený výskyt deformit u novorozenců. Rozsáhlé metaanalýzy potvrdily zvýšené riziko výskytu rozštěpu rtů a patra po expozici benzodiazepinům v průběhu prvního trimestru. Diskutuje se nad možnou přestavbou osobnosti novorozence. Podávání v těhotenství není doporučováno. Vyšší počet vrozených malformací bývá nejobvykleji vysvětlován současným užíváním alkoholu a drog.

Během kojení je třeba mít na paměti, že benzodiazepiny se vylučují do mateřského mléka, a proto by se jim měly kojící matky vyhnout.

Mezi hlavní vedlejší projevy podávání anxiolytik u novorozenců patří sedace a závislost s abstinenčními symptomy. Opakované podávání dlouhodobě působících benzodiazepinů může způsobit navíc i poruchy krmení a váhový úbytek kojence. U novorozenců žen závislých na benzodiazepinech (i při terapii nízkými dávkami) je popsán syndrom z vysazení. Tento syndrom se objevuje zejména při vyšších dávkách (více než 30 mg diazepamových ekvivalentů denně) a při terapii dlouhodobě působícími benzodiazepiny, např. nitrazepamem. Mezi abstinenční příznaky patří hypertonus, hyperreflexie, neklid, podrážděnost, křeče, porucha spánkového rytmu, neutěšitelný pláč, třes končetin, bradykardie, cyanóza, žvýkací pohyby a roztažení břicha. Tyto příznaky se mohou objevit krátce po porodu až do 3 týdnů a mohou trvat i několik měsíců. Nežádoucí účinky nebyly zaznamenány po podání oxazepamu nebo lorazepamem. Proto se doporučuje vysadit anxiolytika již měsíc před porodem.

Pokud je nezbytné podávat v těhotenství benzodiazepiny, pak by měly dostat přednost alprazolam, lorazepam a oxazepam před dlouhodobě působícími benzodiazepiny a clonazepamem. Np. u diazepamem může vzhledem k dlouhému biologickému poločasem dojít u kojence k závažné kumulaci.

Pokud matka trvá na kojení, pak jsou preferovány krátkodobě působící benzodiazepiny, jako je např. oxazepam. Měli bychom se vyhnout

polyfarmakoterapii. Při laktaci jsou malé jednorázové dávky benzodiazepinů pravděpodobně spojeny s nízkým rizikem, zejména pokud je kojenec monitorován pro ospalost. ^{89; 106; 107}

2.5.3.2 ROZDĚLĚNÍ BENZODIAZEPINOVÝCH HYPNOTIK

2.5.3.2.1 BENZODIAZEPINY SE SILNÝM ÚČINKEM HYPNOTICKÝM A SLABÝM ANXIOLYTICKÝM

Působí rovněž slabě myorelaxačně. Jejich účinek je tedy nespecifický.

A. Krátce působící (do 6 hodin po poslední dávce):

Midazolam – je hypnotikem s biologickým poločasem 2–5 h, s velmi rychlým nástupem účinku a nejkratším trváním hypnotického účinku. Jeho rozpustnost ve vodě a silný sedativní účinek umožňuje jeho parenterální podání v premedikaci před krátkodobými chirurgickými nebo interními výkony (gastroskopie, kolonoskopie); dlouhé psychomotorické zotavení (5 a více hod).^{6:}

29

Po perorálním podání je midazolam rychle absorbován. Vzhledem k efektu prvního průchodu játry (first pass effect) je biologická dostupnost pouze 40 %. Plazmatická koncentrace klesá ve dvou fázích s poločasy 0,3–0,5 hodiny (distribuční fáze) a 1,5–3,5 hodiny (eliminační fáze). 96–98 % midazolamu je vázáno na plazmatické bílkoviny – proto je třeba zvýšené opatrnosti u nemocných s hypalbuminemií.

Po konjugaci s kyselinou glukuronovou jsou midazolam i jeho metabolity vylučovány ledvinami.

Vzhledem ke krátkému poločasu nedochází ke kumulaci účinné látky. U midazolamu nebyl prokázán vliv věku na farmakokinetiku. Přesto u starších pacientů podáváme obvykle dávku 7,5 mg před usnutím, jen zcela výjimečně můžeme dávku zvýšit na 15 mg na noc.

Midazolam je vhodný zvláště při poruchách usínání. Poté, co byla omezena preskripce flunitrazepamu, se preskripce midazolamu zvýšila. Midazolam patří k bezpečnějším hypnotikům druhé generace s velmi krátkým působením.

Současné podání midazolamu s ranitidinem může vést ke zvýšení plazmatických koncentrací a tím ke zvýšení klinického účinku midazolamu. Potenciálně významná je interakce midazolamu s látkami, jež inhibují některé

aterní enzymy (zejména CYP3A4). Tyto látky mohou zvyšovat účinek midazolamu. Byla popsána též enzymová inhibice při současném podání midazolamu s cimetidinem, erythromycinem, diltiazemem, verapamilem, ketokonazolem, flukonazolem a itraconazolem. Při nezbytném podávání s těmito látkami by měla být dávka midazolamu snížena na 50–75 % a pacienta je třeba pečlivě sledovat.²⁹

Nemá teratogenní účinky. S jeho podáváním v těhotenství nejsou zkušenosti.¹⁰⁹

V Německu je k dispozici jen pro intravenózní použití k celkové anestezii.¹¹⁰ Off-label léčba metodou je intratékální nebo epidurální aplikace midazolamu. Mechanismus účinku závisí na ovlivnění spinálních receptorů GABA a po jednorázové aplikaci je možno dosáhnout až několikátýdenního zmírnění bolestí, přičemž nežádoucí účinky nejsou závažné ani časté.¹¹¹

Brotizolam – má eliminační poločas je 4-7 hodin, což v individuálním případě může způsobit ještě dozvuky působení příštího rána. Brotizolam je velice účinná látka, protože jednotlivá látka je jen 0,25 mg na noc. Terapeutická šíře je značná, při intoxikaci (suicidálním pokusu) se dá antagonistovat flumazenilem.

Nežádoucí účinky vyplývají z hlavního účinku: lhostejnost, citové oploštění, poruchy soustředěnosti. Příštího rána ještě může být snížena schopnost řízení motorového vozidla.¹¹⁰

B. Středně dlouho působící (8 – 10 hodin):

Cinolazem patří mezi benzodiazepinová hypnotika se silným hypnotickým a velmi slabým myorelaxačním účinkem. Zkracuje usínání, usnadňuje usnutí při nočním probuzení a prodlužuje celkovou dobu spánku. Zásah do spánkové architektury je při jeho podání poměrně malý.

Farmakokinetika je bezpečná, po perorálním podání nastupuje maximální terapeutický účinek ve 4. hodině. Biologický poločas je 4–9 hodin, proto je cinolazepam vhodný u poruch spánku s častými nočními probuzeními a ranním probouzením. Doporučená dávka je 20 mg (1/2 tbl) asi 30 minut před usnutím.

U cinolazepamu je častější výskyt „ranní opilosti“ následujícího dne s únavou, závratí, bolestí hlavy a svalovou slabostí, mohou se objevit i ortostatická hypotenze či tachykardie, zvláště u křehkých seniorů a osob se závažným tělesným onemocněním a malnutricí (opatrnost při hypoalbuminemii pro silnou vazbu na plazmatické bílkoviny).²⁹

Flunitrazepam - má biologický poločas je asi 18 h.⁶ Flunitrazepam byl patentován v roce 1963.¹¹² Je krátkodobě až střednědobě působícím hypnotikem s vysokou afinitou k benzodiazepinovým receptorům v mozku a míše. To má za následek i jeho anxiolytický, myorelaxační a antikonvulzivní účinek.

Při perorálním podání je flunitrazepam téměř úplně absorbován, jeho biologická dostupnost činí 70–90 % (10–15 % podléhá efektu prvního průtoku játry). Maximální plazmatické koncentrace je dosaženo za 1,3–1,9 hodiny po podání dávky 1 mg.

Dlouhodobé podání vede ke kumulaci flunitrazepamu v plazmě. Flunitrazepam je v organismu téměř úplně metabolizován. Hlavními metabolity jsou 7-aminoflunitrazepam a N-desmetylflunitrazepam. N - desmetylflunitrazepam je farmakologicky aktivní, avšak méně než flunitrazepam, a při ustáleném stavu nedosahuje účinné koncentrace.

Poločas aktivního N-desmetylmetabolitu je 23–33 hodin. Třebaže u starších lidí nebyly nalezeny změny farmakokinetických parametrů, doporučuje se jako bezpečná dávka 0,5 mg před spaním, nepřesahovat dávku 1 mg.²⁹

Eliminační poločas je 16-35 hodin. Flunitrazepam přechází přes placentu a také do mateřského mléka.¹¹²

Má zvýšené riziko vzniku závislosti, častěji než u jiných hypnotik se vyskytuje anterográdní amnézie s poruchami chování a zpomalení psychomotorických funkcí. V kombinaci s alkoholem se může manifestovat i delirantní stav.²⁹

Dne 30.8.2003 nabyla účinnosti novela zákona č. 167/1998 Sb., o návykových látkách. Flunitrazepam (Rohypnol) byl přesunut z přílohy č.6 (psychotropní látky zařazené do seznamu III) do přílohy č. 5 (psychotropní látky zařazené do seznamu II). Účelem této změny bylo snížení dostupnosti flunitrazepamu. Dle zákona o návykových látkách lze totiž léčivé přípravky

obsahující některou z těchto látek vydávat pouze na recept nebo žádanku označenou modrým pruhem a podle vyhlášky je nutno vést evidenci o těchto léčivech.¹¹³

Následně přestal být flunitrazepam v ČR dostupný z důvodu rozhodnutí výrobce (Zentiva) o ukončení výroby (týká se to pouze tabletové formy). Flunitrazepam rovněž není dostupný v USA ani ve Velké Británii, v Německu je dostupná řada přípravků s jeho obsahem.

Závažným problémem je jeho zneužívání. "Ceněn" je zejména jeho rychlý nástup účinku a amnestické vlastnosti. Flunitrazepam je často kriminálně zneužíván při znásilnění a také pro okrádání obětí pod jeho vlivem, kdy si oběti nic nepamatují.¹¹² Pachatelé využívali anterográdní amnézie, účinek flunitrazepamu bývá navíc potencován přidáním do alkoholického nápoje nic netušící oběti.¹⁰³ Flunitrazepam byl po rozpuštění bez barvy, zápachu i chutě.¹¹⁴

Oblíbený je také v drogových kruzích - používá se buď v kombinaci s alkoholem, pro potlačení a "zjemnění" účinku stimulantů (metamfetamin, kokain) a také pro zvýšení účinku heroinu a odstranění nežádoucích účinků při odeznívání jeho účinku.¹¹²

Při zneužívání flunitrazepamu se dotyčné osoby stávají chladnokrevnými, bezcitnými, chovají se násilně a nepamatují si své násilí. Proto je zneužíván také profesionálními rváči a vymahači k podpoře jejich bezcitnosti. Flunitrazepam působí na gabaergním systému snižováním serotoninu. Impulsivní chování typu násilností a sebevražedné pokusy násilnými metodami (oběšení, zastřelení, podřezání žil) bývají rovněž spojovány s nízkými hladinami serotoninu.¹¹⁵

Norská studie se zabývala tvrzením o paradoxní reakci po podání flunitrazepamu. Ta zahrnuje agitaci, mluvnost, zmatek, desinhibici, agresi, násilné chování, méně kontrolované chování. Výsledkem bylo zjištění, že se tyto reakce vyskytují jen u některých osob. Možné paradoxní reakce byly pozorovány u 6% a neměly korelaci v hladině flunitrazepamu.¹¹⁶

C.Dlouhodobě působící: vyznačují se reziduálními ranními účinky (ospalost) a možností kumulace.

Nitrazepam – biologický poločas 18 - 36h., max. plazmatické koncentrace je po perorálním podání dosaženo asi za dvě hodiny.⁹⁴

Nitrazepam byl v ČR registrován od roku 1969. Pro své slabší anxiolytické a silné hypnotické účinky byl účinným hypnotikem, které neruší významněji fázi REM spánku. Po perorálním užití pacient usíná během 15–60 minut a spánek trvá obvykle 4–8 hodin.

Nitrazepam se rychle resorbuje z trávicího ústrojí a jeho biologická dostupnost kolísá v rozmezí 63–94% . Maximální koncentrace v plazmě je dosahováno za 1,5 hodiny, z 85–88 % se nitrazepam váže na plazmatické bílkoviny a jeho eliminační poločas kolísá mezi 24 a 29 hodinami. Eliminační poločas u seniorů se prodlužuje zhruba na 40h. Metabolizuje se v játrech, asi 5% se vylučuje močí v nezměněné formě. Vzhledem k dlouhému eliminačnímu poločasu je riziko kumulace při chronickém užívání.

Přestupuje přes placentu a také do mateřského mléka. Nevýznamně zvyšuje hladinu nitrazepamu erytromycin, což ukazuje na to, že biotransformace nitrazepamu se účastní isoforma CYP3A4 cytochromu P450, i když detailně není biotransformace nitrazepamu prostudována.

Pro vyšší riziko NÚ je u starších nemocných třeba zvýšené opatrnosti. U geriatrických pacientů podáváme co nejnižší dávku – 5 mg před spaním; 10mg u dospělých.^{29; 112} Nitrazepam je používán pro prodloužení délky spánku a při častém nočním probouzení.⁸⁵ Pro svůj anxiolytický účinek zlepšuje nitrazepam usínání i u pacientů s psychogenní insomnií. Patří mezi hypnotika s vyšším potenciálem vyvolání závislosti.²⁹ Nitrazepam přestal být v ČR dostupný z důvodu rozhodnutí výrobce (Zentiva) o ukončení výroby. V USA není nitrazepam dostupný, ve velké Británii a Německu ano.¹¹²

Flurazepam - má nejdelší poločas ze všech benzodiazepinů: 40 - 250 hodin, v krevním řečišti zůstává déle než 4 dny.

Pro některé osoby je tedy jako hypnotikum z důvodu sedace po dobu následujícího dne nepoužitelný. Je užíván pouze ke krátkodobé léčbě insomnie. Jedná se o dlouhodobě působící benzodiazepin a užívá se u pacientů s potížemi se zachováním kontinuity spánku. Residuální kocovinové působení

jako je ospalost, narušené psychomotorické a kognitivní funkce, mohou přetrvávat do dalšího dne. To může narušit schopnost bezpečného řízení a zvýšit riziko pádů a fraktur.“

Biologická dostupnost je 83%. Je metabolizován oxidativní cestou játry a vylučován ledvinami.

Tolerance na sedativně-hypnotický účinek se vyvíjí již po sedmi dnech podávání.³⁰ Flurazepam se vzhledem k dlouhému poločasu hlavního aktivního metabolitu a riziku kumulace nepoužívá.²⁹

2.5.3.2.2 BENZODIAZEPINY SE SILNÝM ÚČINKEM ANXIOLYTICKÝM A SLABŠÍM HYPNOTICKÝM

A.S dlouhým t_{1/2} (> 24 hodin):

Temazepam - biologická dostupnost je 96%. Plazmatický poločas je 8 - 10 hodin, steady state je při častějším dávkování dosaženo během 3-5 dní. Exkretován je močí jako inaktivní O-konjugát.

Temazepam je považován za jeden z nejvíce návykových benzodiazepinů a proto se nehodí pro dlouhodobou léčbu. Jeho „pouliční“ označení jsou "rugby balls", "terms", "jellies", "mazzies", "beans", "eggs" a "yellow jackets".

Ve Velké Británii a zvláště ve Skotsku je dobře známo jeho užívání injikováním roztoku připraveného rozpuštěním kapsle. Účinek pak byl mnohem silnější a podobný účinku alkoholu. Tekutina však měla tendenci v cévách tuhnout a vést k trombózám, gangrénám a některé případy skončily amputací.

Temazepam je účinné hypnotikum. Výrazně snižuje počet nočních probuzení. Rebound insomnie nebyla po vysazení pozorována. K léčbě insomnie se užívá dávka 7,5 mg až 15 mg před spaním, může být podáno až 30 mg. V USA je dostupný v kapslích, 7.5mg, 15mg, 22.5mg a 30mg. Ve Velké Británii a Finsku jako 10 mg a 20 mg tablety. Podává se 10-20 mg na noc, maximálně však 30-40mg.

Restoril® je leteckými silami USA používán jako tzv. "no-go pills" pro piloty k navození spánku po misi.¹¹⁷

Studii byla sledována užitečnost temazepamu a zaleplonu pro optimalizaci odpoledního spánku a jejich vliv na výkon a bdělost v průběhu následující noční směny. Temazepam působil signifikantně delší a kvalitnější spánek než zaleplon nebo placebo. Temazepam byl vyhodnocen jako užitečný pro 4,5 hodinový spánek.¹¹⁸

Studie naznačují, že temazepam je benzodiazepin způsobující euforii a spolu s dalšími hypnotiky ze skupiny benzodiazepinů, zvláště flunitrazepamem, nitrazepamem a nimetazepamem jsou považovány za látky s největším návykovým potenciálem.

Ve Velké Británii se temazepam umístil jako nejčastěji zneužívaný benzodiazepin, před diazepamem, nitrazepamem a flurazepamem. Současně byl zaznamenán nárůst jeho preskripce a možnost jeho snadného převedení kapslí do injikovatelne formy ('jellies', 'eggs'). Benzodiazepiny bývají injikovány, avšak mezi nimi nejčastěji temazepam. Dle dotazníkové studie Strang et al. (1994) mezi osobami navštěvujícími kliniky z důvodu závislosti v 7 britských městech. Z 208 dotazníků, které se vrátily, 186 užívalo benzodiazepiny, z toho 103 i.v. Temazepam byl nejčastěji uváděn a zneužíván, ve formě kapslí, tablet a sirupu.

Ať je získáván z čehokoli, je temazepam extrémně dráždící a vede často k poškození tkání. Jakmile se pažní žíly začnou ucpávat z důvodu lokální iritace, přecházejí uživatelé k aplikaci do třísel, kde může nepozorná intraarteriální aplikace vést k amputaci.¹¹⁷

Triazolam - v několika zemích byl v současné době stažen z trhu z důvodu vážných vedlejších účinků, převážně psychických (výskyt delirií a poruch paměti), spojených s vysokými dávkami látky. Podle FDA je jeho užívání v nízkých dávkách bezpečné.

Ve Velké Británii jej zakázán již od roku 1991, kdy Committee on the Safety of Medicines vyhodnotila, že způsobuje vyšší výskyt psychiatrických vedlejších účinků než jiná hypnotika. Je uváděno, že vede k vážným behaviorálním a v některých případech násilným reakcím. FDA však tyto neshledává jako statisticky významné.

Metabolizován je játry, nevznikají aktivní metabolity. Exkrece je renální. Eliminační poločas je 1,5 - 5,5 hodiny.

Zpravidla byl indikován k léčbě akutní insomnie, zahrnující jet lag. V tomto směru byl ideálním benzodiazepinem pro svůj rychlý nástup účinku a krátký poločas, asi 3 h. Bývá užíván rovněž jako adjuvans při anestezii.

Dávkování triazolamu je výrazně nižší než u ostatních benzodiazepinů a mělo by být individualizováno dle potřeb pacienta. Při nespavosti 0.125 mg až 0.25mg před spaním. Může být zvýšeno až na 0.5mg. Vyšší dávky jsou nebezpečné.¹¹⁹

Řada nežádoucích účinků se vykládá tím, že eliminace je zřejmě příliš rychlá, vznikají tak stavy excitace a deprese, výpadky paměti.¹¹⁰ V dávkách vyšších než 1-3 mg způsobuje anterográdní amnézii. Zmatenost, zastřené vědomí mohou způsobit jak menší, tak větší dávky.¹¹⁹

Patrně má teratogenní účinky. Jeho užívání v těhotenství není doporučováno (ve třetím trimestru hrozí riziko vzniku závislosti).¹⁰⁹

Diazepam - resorbován je rychle, maximální plazmatické hladiny dosahuje během jedné hodiny, klinický účinek se dostavuje již za 15 minut.⁹⁰

Vysoké procento se váže s proteiny krevní plazmy (98 – 99 %); biotransformací v játrech vzniká několik aktivních metabolitů s různým biologickým poločasem (hlavním aktivním metabolitem je desmethyl diazepam - nordazepam).¹²⁰ Eliminován je s biologickým poločasem 24 - 48 h, u starých lidí může být tato doba až zdvojnásobena a hrozí riziko akumulace. Jeho hlavní aktivní metabolit nordazepam má biologický poločas 50 – 150 h (u starých lidí až 200 h), psychotropní účinky mohou přetrvávat až jeden týden.⁹⁰

Průměrný poločas diazepamů v plazmě je 30 hodin (20 – 100). Diazepam se lehce rozpouští v tukové tkáni, přechází hematoencefalickou bariérou a je poměrně rychle redistribuován do tukové tkáně. Nebyla zjištěna jednoduchá korelace mezi plazmatickou koncentrací diazepamů nebo jeho metabolitů a terapeutickým efektem. Asi 10 % se vylučuje stolicí, ostatní močí, převážně ve formě metabolitů.

Terapeutická anxiolytická dávka je 5 – 40 mg.⁹⁰ Starým lidem se podávají přiměřeně nižší dávky vzhledem k tomu, že poločas se prodlužuje až o 60 % a snadno dojde ke kumulaci. Při delším podávání dochází k enzymatické indukci, která po 4 – 5 týdnech vede k projevům tolerance.

Při dlouhodobém podávání vysokých dávek je možný vznik lékové závislosti, proto by podávání přípravku nemělo trvat déle než 5 – 6 týdnů.¹²⁰

Patrně má teratogenní účinky.¹⁰⁹ Jako důsledek užívání přípravku v prvním trimestru těhotenství byl popsán zvýšený výskyt deformit u novorozenců. Nadměrné užívání přípravku během gravidity může způsobit závislost novorozence na léku. Aplikace v posledních týdnech gravidity může být příčinou letargie, bradykardie, dyspnoe, hypotonie a hypotermie u novorozenců. Vzhledem k dlouhému biologickému poločasu může u kojence dojít k závažné kumulaci.¹²⁰

Mohou se také vyskytnout farmakokinetické interakce, například **SSRI** mohou zvýšit krevní hladinu diazepamu.¹⁰³

Chlordiazepoxid - jeho biologický poločas podléhá výrazné interindividuální variabilitě (25 – 100 h). Terapeutická dávka je 10 – 50 mg.

Chlordiazepoxid je po perorálním podání rychle a dobře absorbován. Po jednotlivé dávce 30 mg jsou vrcholové koncentrace v séru ve výši 1,3 µg/ml dosaženy za 6-8 hodin. U geriatrických osob jsou vrcholové hladiny chlordiazepoxidu v krvi nižší a je jich dosaženo později, což svědčí pro pomalejší absorpci u těchto osob. Plazmatický poločas je 6-28 hodin. Je zřetelně prodloužen ve stáří, u dětí a u pacientů s jaterním selháním. Biologická dostupnost je 100%. 97% chlordiazepoxidu je vázáno na proteiny plazmy. Vazba na proteiny je nižší u novorozenců, alkoholiků a u pacientů s jaterním selháním.^{90; 29}

Sám anxiolyticky nepůsobí a teprve v organismu se přeměňuje na anxiolyticky účinný metabolit. Jeho výhodou je, že při dlouhodobé terapii udržuje vyrovnanou hladinu účinné látky v krvi, jak je to při chronické anxiolytické léčbě žádoucí.¹¹⁰

Chlordiazepoxid je extenzivně biotransformován v játrech. K farmakologicky aktivním metabolitům patří desmethylchlordiazepoxid, desmetyldiazepam a oxazepam. Nezměněný chlordiazepoxid a jeho metabolity jsou vylučovány močí, hlavně jako konjugované metabolity.¹²¹

Patrně má teratogenní účinky. Jeho podáváním v těhotenství není doporučováno, ve třetím trimestru hrozí riziko vzniku závislosti.¹⁰⁹

Medazepam - pohotově se vstřebává z gastrointestinálního traktu. Jeho biologická dostupnost je mezi 49 a 76 %. Maximálních koncentrací v krvi

dosahuje za 1 až 2 hodiny po perorálním užití. Téměř všechen vstřebaný medazepam je vázán na plazmatické proteiny. Medazepam je rychle metabolizován v játrech na aktivní a inaktivní metabolity. Má krátký eliminační poločas (2 hodiny); to se významně liší od eliminačních poločasů jeho aktivních metabolitů – diazepamu a demethyldiazepamu.

Terapeutická dávka je 10 – 60 mg.⁹⁰ Pacientům s onemocněními jater je nutné podávat nižší dávky medazepamu.¹²²

Clobazam - terapeutická dávka 20 – 30 mg.

Clonazam - terapeutická dávka 1 – 8 mg.

Clobazam i clonazepam jsou biotransformovány oxidací v játrech. Jejich eliminace je prodloužena u nemocných s poruchou jaterní funkce a u starších pacientů.⁹⁰ Clonazepam má silné anxiolytické účinky a euforické vedlejší účinky. Sedativní efekt je ve srovnání s jeho silným anxiolytickým a antikonvulzivním účinkem malý. 1mg odpovídá 20 mg diazepamu. Biodostupnost je 90%. Metabolizuje se přes cytochrom CYP3A4. Jeho poločas je 30-40 hodin, exkrece renální. Narozdíl od ostatních benzodiazepinů se zdá, že clonazepam má také vedlejší vliv na neurotransmitter serotonin. Zdá se být vhodným doplněním k SSRI léčbě deprese a k léčbě obsesivně-kompulsivní poruchy. Tato kombinace je účinnější než léčba SSRI samotnými.¹²³

Clonazepam se využívá především pro svůj antikonvulzivní účinek, a to speciálně při status epilepticus.¹¹⁰ Je rovněž účinný zejména u nočních neuropatických bolestí a u profylaktické léčby tenzních bolestí hlavy.^{124; 41}

B. Se středně dlouhým t_{1/2} (12 – 24 hodin):

Alprazolam – terapeutická dávka je 5 – 40 mg.⁹⁰ Po perorálním podání se z GIT rychle vstřebává. Maximalní plazmatické koncentrace dosahuje za 1 - 2 hodiny. Na plazmatické bílkoviny se váže ze 70 -80%.

Je metabolizován v játrech, jeho metabolity vykazují velmi malou až žádnou farmakologickou účinnost.

Eliminační poločas je u dospělých 10 - 15 hodin. Vylučování je převážně renální ve formě konjugátů, glukuronidů. Ve stáří jsou eliminace a tedy i biologický poločas prodlouženy, průměrně 16 hodin. Alprazolam je hlavně oxidován. Hlavními metabolity alprazolamu jsou alfa-hydroxy-alprazolam

a benzofenonový derivát alprazolamu. Plazmatické hladiny těchto metabolitů jsou extrémně nízké. Biologická aktivita alfa-hydroxy-alprazolamu je asi poloviční oproti alprazolamu. Jejich poločasy rozpadu se zdánlivě pohybují ve stejném řádu jako poločas rozpadu alprazolamu. Benzofenonový metabolit je téměř inaktivní. Alprazolam a jeho metabolity se převážně vylučují močí.¹²⁵ Používá se rovněž je-li patrná zvýšená emoční labilita či anxieta při tenzních bolestech hlavy.⁴¹

Hlavními nežádoucími účinky jsou sedace a únava, které však obvykle během prvních týdnů léčby ustupují. Ve studii skupiny pacientů s panickou poruchou léčené alprazolamem v porovnání s placebem vyskytovaly častěji sedace (34 %), ataxie (16 %), rozmazaná řeč (9 %), únava (5 %), pokles libida (7 %), zácpa (7 %), amnézie (3%) a zvýšení chuti k jídlu (2 %). Mimořádně vzácné jsou jiné komplikace, jako je intoxikace, agresivní chování, manie a deprese.¹⁰⁶

Studie, která se pokusila o srovnání relativní toxicity alprazolamu s ostatními BZD zahrnovala 2063 intoxikací BZD: alprazolam (131), diazepam (823) a 1109 intoxikací jinými benzodiazepiny.

Průměrná délka trvání intoxikace alprazolamem byla 19h, což bylo 1.27krát déle ve srovnání s ostatními benzodiazepiny. Nutnost poskytnutí bezodkladné péče byla 2,06krát častější než u ostatních benzodiazepinů. Flumazenil byl podán 14% pacientů intoxikovaných alprazolamem a 16% bylo ventilováno, což bylo významně více než v případech ostatních benzodiazepinů (8% a 11%). 12% alprazolomových intoxikací vedlo ke komatu, ve srovnání s 10% u ostatních benzodiazepinů.¹²⁶

Bromazepam – terapeutická dávka je 3 – 15 mg. Maximální koncentrace bromazepamu v krevní plazmě je dosaženo během 1 až 2 hodin po perorálním podání. Biologická dostupnost je 84%. Poločas eliminace je 12 hodin (od 8 do 20 hodin), avšak může být u starších nemocných delší. Bromazepam se metabolizuje v játrech. Z kvantitativního hlediska převládají dva metabolity: 3 - hydroxy-bromazepam a 2-(2-amino-6-brom-3-hydroxybenzoyl)pyridin. Vylučují se močí hlavně v konjugované formě. V průměru 70% bromazepamu je vázáno na plazmatické proteiny. Během opakovaného dávkování je akumulace

minimální. Rovnovážné koncentrace v krevní plazmě je obvykle dosaženo během 2 až 3 dnů. Po přerušení léčby dochází k rychlé eliminaci.

Maximální denní dávka je 60 mg rozdělená do dvou až tří dávek.¹²⁷ Resorbuje se pomalu, proto od něj nelze očekávat rychlý akutní účinek. Je vhodný pro dlouhodobou anxiolytickou terapii.¹¹⁰

C. S krátkým t_{1/2} (< 12 hodin):

Oxazepam – terapeutická dávka je 30 – 90 mg.⁹⁰ Vstřebává se poměrně pomalu po p.o. podání, maximálních hladin dosahuje za 2h po podání.¹²⁸ Nemá tedy akutní účinek a hodí se pro dlouhodobou medikaci.¹¹⁰

Biologická dostupnost přesahuje 90%. Vazba na plazmatické bílkoviny je kolem 80%. V játrech je asi z 80% konjugován na inaktivní glukuronid, který se vylučuje močí. Jeho poločas u dospělých je kolem 8 hodin.

Prochází placentární bariérou a do mateřského mléka. Jeho metabolizace u novorozence a kojence je velice pomalá, jeho podávání matce může působit těžkou sedací kojence.¹²⁸

Tofizopam – terapeutická dávka je 50 – 300 mg.⁹⁰ Je derivátem 2,3 - benzodiazepinu, který se od klasických 1,4 - benzodiazepinů liší chemickou strukturou i farmakologickými vlastnostmi. Neváže se na BZD receptory, ale nepřímým mechanismem zvyšuje GABA-ergní transmissi. Je účinným anxiolytikem, ale nevykazuje obvyklé sedativní účinky benzodiazepinů. Má dokonce mírný psychostimulační účinek, který zlepšuje kognitivní funkce, příznivý vliv na sociabilitu a adaptabilitu, ceněný především u geriatrických pacientů. Nemá myorelaxační účinky. V terapeutických dávkách nepotencuje účinek alkoholu, nebyla u něho pozorována psychická a ani fyzická závislost, dokonce ani při dlouhodobém podávání.

Je zcela absorbován z trávicího traktu s plazmatickou c_{max} během 2 hodin po podání. Biologický poločas je přibližně 6 hod. 60-80% je vyloučeno močí, 30% ve stolici.¹²⁹

Lorazepam – terapeutická dávka je 2 – 6 mg.

Jsou metabolizovány konjugací s glukuronidy s podstatně nižší závislostí na jaterní funkci.⁹⁰

2.5.3.3 INTOXIKACE, NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY, TOLERANCE, ODVYKACÍ STAV A ZÁVISLOST U BENZODIAZEPINŮ

Akutní intoxikace

Akutní intoxikace samotnými benzodiazepiny není příliš závažná a má minimální letální zakončení.¹⁸

Při předávkování (intoxikace náhodná, iatrogenní nebo suicidiální úmysl) dochází k ospalosti, ataxii, prodloužení a prohloubení spánku, dle dávky je možné i bezvědomí pacienta. Riziko respiračního útlumu vzrůstá při kombinaci s jinými látkami, které tlumí funkce CNS, především s alkoholem. Při intoxikaci benzodiazepinovými hypnotiky podáváme flumazenil (Anexate inj.), což je specifický antagonist na benzodiazepinových receptorech (po i.v. aplikaci nastupuje účinek do několika minut, přetrvává asi jednu až dvě hodiny).¹⁰⁵

Daleko horší, co se týká průběhu otravy a letality, je kombinace benzodiazepinů a jiného CNS – tlumivého preparátu (potenciace tlumivého vlivu na CNS s útlumem dechového centra, poklesem krevního tlaku a zpomalením tepu až kardiopulmonální zástava) – alkoholem, bazálními neuroleptiky (chlorpromazin, levomepromazin, chlorprothixen etc.), tricyklickými antidepresivy (amitriptylin, dosulepin etc.)¹⁸, hypnotiky, antikonvulzivy a antihistaminiky.

Kombinace alkoholu s benzodiazepiny často vyvolává přechodné narušení krátkodobé paměti a zmatenost.^{18; 90} Alkohol navíc současně inhibuje metabolismus benzodiazepinů a tím zvyšuje jejich plazmatickou koncentraci.¹⁰⁵ Tato kombinace je typická pro zkratkové jednání, kdy opilost předchází požití farmak. Naopak současné požití benzodiazepinů a dalších psychofarmak signalizuje přítomnost závažnějšího duševního onemocnění.¹⁸

Při kombinaci s alkoholem se často již toxické koncentrace stávají letálními. Přičemž na základě analýzy finské forensní toxikologické databáze z let 1995-2002 se zdá být koncentrace etanolu mnohem citlivějším indikátorem interakce látky s alkoholem než koncentrace látky samotné. Nejčastěji se vyskytující látkou v případech otrav způsobených etanolem ve Finsku jsou benzodiazepiny. Ve všech případech intoxikací spojených s nějakou další látkou byla koncentrace alkoholu 1,5-2,2 mg/g, nižší než v případě samotné intoxikace etanolem.¹³⁰

Studie provedená v roce 2006 na University of Helsinki se zabývala posmrtnými koncentracemi alkoholu samotného a v kombinaci s jinými látkami. Průměrná koncentrace alkoholu v krvi byla 3,3‰ v případě intoxikace alkoholem samotným, 3,5‰ v případech kombinace s diazepamem a pouze 2,5‰ při kombinaci alkoholu s temazepamem. Konkrétněji se jednalo o 2,2‰ v případě, že koncentrace temazepamu byla vyšší než terapeutická koncentrace (0,9 mg/l). Při koncentraci $\leq 0,9\text{mg/l}$ vedla k fatální intoxikaci v průměru hladina alkoholu v krvi 2,7 ‰. Diazepam a chlórdiazepoxid tedy představují menší riziko fatální intoxikace než temazepam, jsou-li užívány jako hypnotika u pacientů – ethanoliků.¹³¹

Nežádoucí účinky

K nejčastějším nežádoucím účinkům benzodiazepinů patří **zmatenost, bolesti hlavy po probuzení, ospalost, poruchy koordinace** a možnost **nepříznivého ovlivnění psychomotorické bdělosti**, u některých pacientů byla zaznamenána **anterográdní amnézie** (benzodiazepiny znesnadňují zapamatování si nových věcí, podporují zapomínání).

Problémem dlouhodobého používání benzodiazepinů je určité **riziko vzniku závislosti**, které roste s délkou terapie. Přerušeni několikatydenní léčby může pro pacienta znamenat zvýšenou úzkost a nespavost a také tělesné projevy (třes, tachykardie, bolesti hlavy, závratě, křeče).¹⁰⁵ Při rychlém vysazení se zpravidla objevují **abstinenční příznaky** (nervozita, zmatenost, nespavost, palpitace atd.).¹¹²

Psychomotorické zpomalení bývá patrné při počátečním podávání nebo při náhlém zvýšení dávek. Vyskytuje se také u pacientů, kteří jsou starší, mají sníženou schopnost metabolizovat a/nebo zvýšenou citlivost k útlumu CNS. Psychomotorické symptomy zahrnují ospalost, sníženou koncentraci, ataxii, dysartrii, nekoordinovanost pohybů, diplopie, svalová slabost, závrať a pomatenost. Studie navíc prokázaly, že benzodiazepiny prodlužují reakční čas, poškozují schopnost řídit vůz a zvyšují riziko autonehod.¹⁰³

Při užití BZD jako hypnotik jsou rizikem zejména tzv. "hangover" efekty (kocovina) - jde o reziduální denní ospalost a ovlivnění psychomotorických a kognitivních funkcí po probuzení. Intenzita a doba trvání

těchto efektů je u BZD velmi variabilní. Závisí zejména na podané dávce, biologickém poločasu látky a na charakteristice pacienta (zejména na jeho věku). Ukazuje se, že reziduální efekty BZD (projevující se jako dopravní nehody, pády, zlomeniny krčku femuru apod.) jsou tím výraznější, čím je delší biologický poločas.¹¹²

U starších jedinců je častá zmatenost. Po vysazení vzniká „rebound insomnie“.

Benzodiazepiny působí **anterográdní amnésii** (tento účinek se využívá pro nepříjemná klinická vyšetření a u předchirurgické sedace midazolamem). Epizodická paměť (pamatování si současných událostí, okolností, za nichž se vyskytly a pořadí, v jakém nastaly) je částečně narušena, mnohem více pak ještě u uživatelů alkoholu spolu s BZD.^{103; 90}

Riziko pro pacienta je snižené, je-li umožněn 7–8hodinový nepřerušovaný spánek po podání.¹⁰⁵

U některých pacientů užívajících benzodiazepiny se může vyskytnout rostoucí rozrušení, podrážděnost, agresivita, nepřátelství a impulsivita. Tato **paradoxní desinhibice** může vzácně vyústit v ataky záchvatů zuřivosti nebo násilí či jiné indiskrétní nebo antisociální chování. Takové reakce mohou být způsobeny desinhibicí chování potlačovaného za normálních okolností sociálními normami. Tyto reakce se vyskytují častěji u dětí, starších pacientů a lidí s vývojovými poruchami.

Existuje také spojitost mezi benzodiazepiny a výskytem **depresivních symptomů**, často spolu se sebevražednými úmysly. Vysoké dávky benzodiazepinů bývají spojovány s výskytem deprese, snížení dávek nebo přerušování léčby může tyto stavy napravit. Přesný mechanismus tohoto působení není znám, může být důsledkem poklesu aktivity monoaminů v CNS.⁹⁰ Popisovány jsou také „noční můry“ – děsivé sny po diazepamu.

V klinické praxi bývá popisována také „**emocionální anestezie**“. Tento efekt může být vyhledáván závislými, kteří nejsou schopni se vyrovnat se svými pocity a denními stresovými situacemi.

Mezi staršími pacienty je riziko *lékových interakcí*, psychomotorického zpomalení, *kognitivních dysfunkcí* (pozornost, paměť, exekutivní funkce) i paradoxní desinhibice zvýšené. Zřídka, ale možné, jsou zažívací obtíže, závratě, pokles tlaku či horečka.^{18; 103} Užití BZD ve vyšším věku je spojeno

s větším počtem pádů a osteoporotickými frakturami (kyčelními a stehenními zlomeninami).

Tuto skutečnost potvrdila i nizozemská studie zaměřená na populaci osob ve věku nad 55 let v zemích EU. Zjistilo se, že užívání benzodiazepinů zvyšuje riziko úrazů způsobených pádem 1,6krát, u osob ve věku nad 85 let 3,6krát a že tento podíl v zemích EU zvyšuje roční náklady na zdravotní péči o 1,5 až 2,2 miliardy eur ročně.¹⁰²

Kognitivní funkce mohou být poškozeny, i když paměťové funkce se mohou obnovit po vysazení terapie. Kognitivní úpadek spojený s normálním procesem stárnutí může být zhoršen vedlejšími účinky BZD. Se sníženými kognitivními funkcemi a sociální izolovaností ve stáří mohou odvykací symptomy a další vedlejší účinky BZD vést pacienty k častějším návštěvám lékaře.¹⁰³

Benzodiazepiny jsou také zařazeny do **expertních seznamů léčiv potenciálně nevhodných ve stáří** (tab. č.10). Geriatrické postupy doporučují vyvarovat se v chronické léčbě podávání dlouhodobě působících benzodiazepinů (diazepam, chlordiazepoxid, nitrazepam, flunitrazepam, halazepam, flurazepam, kvazepam). V současné době je proto diazepam u seniorů určen především ke zvládnutí akutních stavů - epileptického záchvatu, akutních neklidů s agitovaností a úzkostí, specifických delirantních stavů a ustupuje se od jeho užití v chronické léčbě.

Dlouhodobě působící benzodiazepiny mají totiž ve stáří významně prodloužený eliminační poločas (z 50 až na 110-200 hodin) a kumulují se v tukové tkáni. Eliminační poločas bývá u pacientů vyššího věku prodloužen i u krátkodobě působících benzodiazepinů (např. u alprazolamu z 8 až na 15 hod).¹³³ Příčinou může být pokles aktivity některých biotransformačních enzymů (např. izoformy 3A4 cytochromu P450 u starých žen a demetylačních enzymů); dále pokles jaterního prokrvení (o 30-45% u 80ti-letých nemocných při srovnání s pacienty středního věku) a renální eliminace (až o 50%). V důsledku těchto změn lze pozorovat pokles biotransformace při prvním průchodu játry, pokles metabolizace demetylačními

enzymy (např.diazepam) a izoenzymy cytochromu P450 (např.diazepam, alprazolam).

U obou podskupin benzodiazepinů je tedy zaznamenávána vyšší sedativní odpověď ve stáří, a to až 2-násobná.

Z těchto důvodů se doporučuje upřednostňovat krátkodobě či středně dlouze působící benzodiazepiny, v polovičních dávkách a delších dávkovacích intervalech.

V nadbytečném předepisování hrají významnou roli i preskripční zvyklosti a neznalost geriatrických pravidel. Většina léčiv uvedených v expertních seznamech existuje na trhu dlouhou dobu a mnohá z nich jsou v lékařské praxi předepisována již rutinně bez ohledu na věk pacienta.¹³²

Lékové interakce

Existuje vzájemná potenciace působení s látkami ze skupiny neuroleptik, hypnotik, tricyklických antidepresiv, spasmolytik, opioidních analgetik, celkových anestetik, sedativních antihistaminik, myorelaxancií a také alkoholem. Tato potenciace působení se projevuje zvýšenou sedací a útlumem kardiovaskulárních a dýchacích funkcí.¹¹²

Tab. č.10: Léčiva potenciálně nevhodná ve stáří.¹³²

LÉČIVA POTENCIÁLNĚ NEVHODNÁ VE STÁŘÍ

Tabulka 1. Léčiva potenciálně nevhodná ve stáří dle Beersových kritérií z roku 2003

Léková skupina/ léčivá látka	Důvod nevhodnosti léčiva ve stáří	Klinická závažnost možných NÚ
Psychofarmaka		
flurazepam*	Benzodiazepinové hypnotikum, které dosahuje extrémně dlouhého eliminačního poločasu ve stáří (v řádu dní), navozuje přetrvávající denní sedace, zvyšuje riziko pádů a fraktur. Středně a krátkodobě působící benzodiazepiny jsou lékem volby u seniorů.	vysoká
vysoké dávky krátkodobě působících benzodiazepinů: lorazepam >3 mg, oxazepam >60 mg, alprazolam >2 mg, temazepam* > 15 mg, a triazolam* > 0,25 mg	Pro vyšší senzitivitu k benzodiazepinům u starých pacientů jsou zpravidla nižší dávky u seniorů stejně efektivní a bezpečnější. Celková denní dávka by neměla překročit stanovené denní maximum.	vysoká
dlouhodobě působící benzodiazepiny: chlordiazepoxid, chlordiazepoxid-amitriptylin, klidinium*-chlordiazepoxid, diazepam, kvazepam*, halazepam*, klorazepát*	Tato léčiva mají ve stáří velmi dlouhý poločas (zpravidla několik dní). Navozují protražovanou sedaci, zvyšují riziko pádů a zlomenin. Pokud je nutné podat léčivo ze skupiny benzodiazepinů, středně a krátkodobě působící alternativy jsou lékem volby ve stáří. Další nežádoucí účinky zahrnují spavost, ataxii, zmatenost, slabost, závratě, synkopy a psychomotorické změny.	vysoká
barbituráty (kromě fenobarbitalu, s výjimkou užití v léčbě epilepsie)	Vysoký potenciál závislosti, navozují více nežádoucích účinků než jiná dostupná sedativa a hypnotika ve stáří. Časté nežádoucí účinky barbiturátů zahrnují: spavost, letargii, závratě, bolesti hlavy, útlum centrálního nervového systému, těžké deprese, nauzeu, zvracení, průjem a zácpu. Vysazení je třeba provádět velmi pomalu vzhledem k riziku syndromu z vysazení.	vysoká

Tolerance

Tolerance se může vyvinout na všechny účinky, ovšem různou rychlostí a v různém stupni. Tolerance na hypnotický efekt má tendenci se vyvíjet rychle, což činí dlouhodobou léčbu nespavosti poněkud obtížnější. Pacient sice zaznamená úlevu od nespavosti okamžitě, ale účinnost postupně klesá již po 10 - 14 dnech terapie. Podávání se nedoporučuje delší než 14 dní.^{103; 133}

Významná diskrepance v účinnosti je zaznamenávána mezi subjektivní výpovědí pacienta (užitím testovacích škál) a objektivním EEG záznamem - mírou navozené sedace. Dlouhodobě léčení pacienti zpravidla sami uvádějí dobrou účinnost léčiva, objektivní vyšetření však neprokazuje dostatečný sedativní účinek. Tato diskrepance je přičítána rozvíjející se lékové závislosti.¹³³ Zdá se, že tolerance k anxiolytickému efektu se vyvíjí pomaleji, svou účinnost si udržují po čtyři až šest měsíců pravidelného užívání. Benzodiazepinová terapie často pokračuje dál, k potlačení odvykacího stavu,

který připomíná příznaky úzkosti. Zvyšování dávek obvykle uzavírá kruh tolerance a závislosti a pacient už může jen obtížně ukončit terapii.¹⁰³

Odvykací syndrom

Příznaky odvykacího stavu (tab.č.11) po benzodiazepinech nastávají i po dlouhodobém podávání běžných terapeutických dávek, po terapeutických dávkách však neohrožují život. Projevují se obvykle tím, že příznaky, pro které byly benzodiazepiny nasazeny, se znovu objeví, a to v zesílené podobě. Léčba těchto odvykacích stavů je svízelná, obvykle se volí postupné snižování dávek.¹⁸

Tab.č.11: Diagnostická kritéria MKN – 10 pro odvykací stav po užívání sedativ a hypnotik.⁸⁴

A. Musí být splněna obecná kritéria pro odvykací stav.	
B. Musí být přítomny alespoň tři z následujících projevů:	<ul style="list-style-type: none"> ▪ třes jazyka, víček nebo napřažených rukou; ▪ nauzea, dávení nebo zvracení; ▪ tachykardie; ▪ posturální hypotenze; ▪ psychomotorický neklid; ▪ bolesti hlavy; ▪ insomnie; ▪ malátnost nebo slabost; ▪ přechodné zrakové, taktilní nebo sluchové halucinace nebo iluze; ▪ paranoidní myšlení; ▪ křeče typu grand mal.

Na rozdíl od např. opioidů či stimulancií, odvykací syndrom u těchto skupin léků ohrožuje nemocného přímo na životě: při vysazení totiž hrozí vznik tzv. „*rebound fenoménu*“ s těžkými poruchami spánku, možným přechodem do deliria a rizikem těžkých epileptoidních paroxysmů (křeče typu grand mal), které někdy vyústí až v životu nebezpečný delší epileptický stav (status epilepticus).

Z tohoto důvodu se doporučuje po dlouhodobém podávání benzodiazepiny vysazovat pomalu (zejména léky s krátkým biologickým poločasem), eventuálně je nejprve nahradit přípravky s dlouhým poločasem a ty pozvolna snižovat.⁹⁰ Doporučuje se prvních 50 procent původní dávky vysadit rychle, dalších 25 procent pomaleji a posledních 25 procent ještě pomaleji.¹³⁴

Odvykací stav po odnětí BZD se může vyskytovat již po kratším užívání menších, často terapeutických dávek. Rozlišení odvykacího stavu po terapeutických dávkách od stavu po odnětí dávek vyšších má praktický význam pro způsob detoxifikace. V případě *odvykacího stavu po odnětí terapeutických dávek* je někdy komplikované rozlišit:

- které příznaky jsou návratem původních symptomů, pro které byla léčba započata (řadí se sem úzkostné symptomy, které se znovuobjevily ve stejné nebo menší tíži než před vlastní terapií);
- které příznaky patří k tzv. rebound fenoménu (přechodné zhoršení původních symptomů, pro které léčba započala);
- které příznaky jsou nové v rámci odvykacího stavu.¹³⁵

Déletrvající (měsíce) **abúzus benzodiazepinů** může vyvolat *bolesti hlavy, deprese, úzkostné a paranoidní stavy, poruchy koordinace. Syndrom závislosti* se může rozvinout (podle typu zneužívaného preparátu) během několika měsíců většinou s typickým *somatickým odvykacím stavem*. Tento je charakterizován *třesem, nauzeou, tachykardií a neklidem*. Dále se vyskytují *bolesti hlavy, poruchy spánku až nespavost, celková malátnost či slabost*. Mohou se objevit *přechodné iluze* či *halucinace, paranoia*. Někdy se rozvinou v počátku odvykacího stavu *křeče* typu grand mal. Důležitou součástí léčby je alternativní terapie symptomů původní duševní poruchy, které se mohou objevit po vysazení zneužívaného preparátu.¹⁵

Odvykací stav začíná typicky 2. a 3. den po odnětí střednědobých benzodiazepinů, u dlouhodobě působících může nastupovat až 5. a 6. dne. Většinou má odvykací stav podobu úzkosti, dráždivosti, rozlady, nespavosti, denní únavy a tělesných znaků podobných odvykacímu stavu po odnětí alkoholu. Vcelku vzácně se vyskytnou příznaky závažnější – křeče, psychotické příznaky, hyperpyrexie a smrt. Plně rozvinutý odvykací syndrom obvykle trvá 10-14 dní.¹³⁵

Doba, po kterou trvají příznaky akutního odvykacího stavu, korespondují s poločasem léčiva, jež bylo užíváno. Prodloužený abstinenci syndrom bývá pozorován u závislých, kteří měli potíže s touto lékovou závislostí již dříve. Tento abstinenci fenomén se může vyskytnout navzdory dlouhodobému, pomalému a rozumnému snižování dávek a je zřejmě následkem chronické neuroadaptace.¹⁰³

I při postupném vysazování během 30 dnů po léčbě trvající jen 8 týdnů mělo až 35 % pacientů výrazné příznaky z vysazení, 54 % pacientů nebylo schopno ukončit vysazování včas podle protokolu a 20 % mělo dokonce velmi těžké abstinenci příznaky.

V další studii u 50 pacientů, kteří byli léčeni 8 měsíců a jimž byl následně alprazolam postupně vysazován, se muselo 70–80 % pacientů vrátit k užívání alprazolamu pro silné příznaky z vysazení nebo relaps. Nicméně v další studii, s velmi pozvolným vysazováním alprazolamu během 2 až 4 měsíců, se už příznaky z vysazení neobjevily.¹⁰⁶

Závažnost abstinenci příznaků závisí na posledních dávkách hypnotika (čím vyšší dávka, tím nebezpečnější projevy abstinenci syndromu) a na hodnotě biologického poločasu léku (čím kratší poločas, tím větší nebezpečí vyvolání abstinenci syndromu).⁹⁰ Závažné následky, jako epileptické záchvaty a psychóza, jsou v případě odvykacího stavu po terapeutických dávkách vzácné.¹³⁵

Na závažnost odvykacího stavu má vliv také délka užívání, velikost dávek, náhlost odnětí a některé osobnostní rysy. Jedná se především osoby s anomální strukturou osobnosti nebo přímo poruchou osobnosti – pozorujeme rysy vyhybavosti, úzkostnosti, astenické prvky. Dosti často se jedná také o ženy

kolem nebo po menopauze, které v rámci přechodu (s rozkolísáním hladin ženských pohlavních hormonů) trpívají úzkostností s vegetativními příznaky.¹⁸

Závislost

Při dlouhodobém užívání benzodiazepinů je největším rizikem vznik závislosti, která má **psychickou i fyzickou složku** a je provázena vznikem **abstinenčního syndromu**, dojde - li k rychlému snížení dávek nebo náhlému přerušení přívodu drogy do organismu. Tyto příznaky se projeví u necelé poloviny pacientů, jimž byly tyto léky dlouhodobě předepisovány.^{18; 90; 103; 104}

Při terapii 3-6ti měsíční bývá závislost popisována u 5 % léčených, po jednom roce již u 43 % pacientů.

Terapie benzodiazepiny u seniorů by proto dle stávajících doporučení neměla přesáhnout 2 týdny v hypnotické indikaci, 4 týdny v terapii anxiety a 12 týdnů při zahajovací léčbě panických stavů. Je třeba ji ukončovat postupným snižováním dávky.¹³³

Za jistých okolností mohou být i dlouhodobě předepisované benzodiazepiny považovány za vhodné. Může se jednat o chronickou, k léčbě rezistentní anxiety nebo u pacientů, u nichž se vyvinula závislost a nejsou schopni úspěšně odvykat. Nebo je-li úzkost komplikována jiným onemocněním a kdy je riziko vzniku závislosti akceptovatelné z hlediska závažnosti tohoto jiného onemocnění, jako je např. schizofrenie.¹³⁶

Dále je při předepisování BZD důležité zvážit, zda se nejedná o pacienta se základním onemocněním, jako jsou např. deprese, u kterého by mohlo hrozit zvýšené *riziko suicidie*. V takových případech je třeba volit látku, která je z hlediska intoxikace bezpečnější.

The Committee on the Review of Medicines (UK) provedla přezkoumání benzodiazepinů s ohledem na vznik tolerance při jejich užívání a došla k závěru, že nemají žádný antidepressivní nebo analgetický účinek, a proto je nevhodné jejich užívání k léčbě deprese, tenzních bolestí hlavy a dysmenorhey. Rovněž nepřinášejí benefit v léčbě psychózy. Komise se rovněž vyjádřila proti užívání benzodiazepinů k léčbě anxiety nebo insomnie u dětí. Komise se shoduje s Institute of Medicine (USA) a s výsledky studie provedené White House Office of Drug Policy and the National Institute on Drug Abuse (USA),

neboť nebyly zjištěny důkazy úspěšnosti léčby insomnie dlouhodobým užíváním benzodiazepinových hypnotik z důvodu rozvinutí tolerance. Benzodiazepiny mají tendenci ztrácet své spánek navozující vlastnosti v průběhu 3-14 dní kontinuálního podávání a v léčbě anxiety došla komise k závěru, že zde je jen málo přesvědčivý důkaz, že si BZD dokáží udržet účinnost po 4 měsících kontinuálního podávání v důsledku tolerance.³⁰

Španělská studie (*Benzodiazepines: more "behavioural" addiction than dependence*) z roku 1993 zabývající se vývojem závislosti na benzodiazepinech a zahrnující 1048 pacientů, jimž byly podávány benzodiazepiny po dobu jednoho měsíce nebo déle, prokázala vývoj závislosti u 47 % pacientů. Vyšší prevalence byla mezi ženami středního věku, žijícími odloučeně, s nižším vzděláním, nezaměstnanými nebo v domácnosti. Větší počet závislých byl taktéž zaznamenán mezi pacienty užívajícími benzodiazepiny s krátkým poločasem, stejně jako u těch, kteří užívali vyšší dávky nebo užívající tyto léky po dlouhou dobu.

Analýza výsledků ukázala, že **benzodiazepinová závislost je úzce vázána na tři faktory:**

- podávanou dávku;
- délku užívání;
- současné užívání antidepresiv.

Rozvržení dávek ani trvání léčby neovlivňovalo farmakologickou toleranci, jak v rámci celého vzorku, tak u pacientů se závislostí, což podpořilo dřívější myšlenku, že psychická závislost je v rámci chronického užívání benzodiazepinů mnohem závažnější než závislost fyzická.¹³⁷

Benzodiazepinová závislost se liší od závislosti na jiných psychotropních látkách, protože benzodiazepiny nevyvolávají euforii.¹³⁸ Přesto návyk a závislost na anxiolyticích vzniká poměrně rychle a pacienti se pak opakovaně dožadují lékařského předpisu na tyto léky. Chtějí předepsat více balení a v silnější formě.¹³⁹ Naduživatelé benzodiazepinů si udržují zásoby své drogy získáváním receptů od více lékařů, paděláním receptů nebo nákupem léčivých přípravků přesměrovaných na nelegální trh.¹⁴⁰ Útlum CNS provázený nezájmem o okolí a tím i únikem z reality, z úzkostí a strachu, je spolu

s postupem času vznikající somatickou závislostí s odvykacím syndromem při nedostatku léku důvodem k takovému jednání. Mají – li uživatelé, i závislí, při dostatečné toleranci svoji obvyklou dávku, nemusejí se nijak výrazněji projevovat. Dojde – li ale k odnětí drogy (léku) a jejímu nedostatku, dochází u 40 - 50% pacientů k neklidu, nespavosti, zvýšené mrzutosti a případně i k projevům agresivity.^{18; 139}

U iatrogeně (lékařem) způsobených závislostí „vyniká“ skupina praktických lékařů. Ti v dobré víře pomoci pacientovi dlouhodobě, často mnoho měsíců, při úzkostných a depresivních potížích předepisují benzodiazepiny (bromazepam, alprazolam, diazepam).¹⁸ Obdobně tomu bývalo i s preskripcí benzodiazepinových hypnotik (flunitrazepam).

Psychologickým důsledkem dlouhodobého užívání BZD je fakt, že si pacient zvykne spoléhat se na lék, ztratí sebedůvěru a začne si různými způsoby svou drogu opatřovat. Pacient se může zdráhat přerušit léčbu ze strachu z úzkosti. Někteří pacienti kombinují BZD s etanolem, zpravidla nejsou - li schopni dosáhnout očekávaného nebo „potřebného“ efektu.¹⁰³

Riziko závislosti vzrůstá s dávkou a trváním léčby a je větší u pacientů, kteří mají v anamnéze zneužívání alkoholu nebo drog. K minimalizaci návyku je u dlouhodobé léčby vhodné intermitentní podávání (ob den nebo 3x týdně). Vysazování hypnotik je postupné, vzhledem k riziku rebound insomnie.²⁹

2.5.3.4 BENZODIAZEPINY JAKO SOUČÁST ŠIRŠÍHO DROGOVÉHO PROBLÉMU

Závislí na opioidech často kombinují ilegální drogu s benzodiazepiny pro dosažení stejného účinku při menší dávce drogy nebo užíváním benzodiazepinů tlumí odvykací stav. U řady pacientů pak vzniká kombinovaná závislost.¹⁵

Nejčastěji je zneužíván temazepam, flunitrazepam a diazepam.^{136; 141} Jsou aplikovány perorálně v tabletách i injekčně, a to individuálně, nikoliv při setkání komunit toxikomanů.¹⁴²

Intravenózní aplikace temazepamu může vyústit v embolii a následnou gangrénu a amputaci. Zneužívané benzodiazepiny jsou většinou získávány

z černého trhu. Lékaři je zpravidla předepisují v domněnku, že je pacienti užívají jako náhradu za nelegální drogy. Měli by být proto před takovými pacienty na pozoru a kontrolovat jejich užívání testováním moči.¹³⁶

Benzodiazepiny jako součást kombinovaného užívání látek

Benzodiazepiny jsou zřídka preferovány jako jediná droga, která je zneužívána. Přibližně 80 % zneužívání BZD je součástí kombinovaného užívání látek, většinou spolu s opioidy. Tuto skutečnost potvrzují analýzy klientů nastupujících léčbu závislosti na opioidech, až 19% z nich uvádělo současné užívání BZD.^{103;143; 141; 144; 145}

Dvouletá studie NIDA zjistila, že 15 % uživatelů heroinu navíc užívá benzodiazepiny denně po dobu delší než jeden rok a 73 % je užívá častěji než jednou týdně. Také uživatelé metadonu jsou pravidelnými uživateli BZD a to ve vysokých dávkách.¹⁰³

Byla popsána úmrtí v důsledku intoxikace alprazolamem v kombinaci s metadonem, přičemž posmrtná koncentrace methadonu v krvi byla na spodní hranici nebo nižší než byla dříve popsána pro fatální intoxikace, což naznačuje narůstající riziko společného užívání alprazolamu a metadonu.¹⁴⁶

Studie také potvrdily, že uživatelé etanolu občas užívají také BZD, často k modulaci intoxikace nebo kvůli odvykacím symptomům.¹⁰³

V těchto případech kombinovaného užívání hrozí největší nebezpečí předávkování. Projevuje se bezvědomím s poklesem dolní čelisti, asfyxií ze zapadnutí jazyka v poloze naznak, aspirací, asfyxií s asfyktickou zástavou srdeční.¹⁴² Užívají se také k vylepšení kokainové toxicity.¹⁴⁷

Flunitrazepam se stal nejoblíbenější lékovou drogou v České republice u mladistvých a mladých pacientů užívajících i jiné návykové látky. Je užíván buď samostatně nebo v kombinaci s ostatními drogami. Pravidelně bývá doplňkem injekčního užívání heroinu a způsobuje komplikace při substituční léčbě metadonem. Pacienti ho užívají ve vysokých dávkách, často i více než 20 tablet denně. Prodlužují si tak stav heroinové intoxikace. Závislí na pervitinu ho používají k odstranění příznaků „dojezdu“, tedy v době, kdy pervitin přestává působit. Po užití vyšší než tolerované dávky Rohypnolu se objeví ospalost, neklid, úzkost, pokles víček, setřelá řeč, ataxie. Bývá modré zbarvení ústní

sliznice a někdy je přítomný horizontální nystagmus.¹⁸ Při předávkování flunitrazepamem hrozí nebezpečí podchlazení v okolním chladném prostředí, má vliv na termoregulační ústředí.¹⁴²

Jako potencionálně zneužívané drogy se zdají být mezi závislými preferovány *krátkodobě působící BZD* pro rychlost nástupu jejich účinku. Obecně lze říci, že mezi substancemi modulujícími náladu jsou mezi pacienty s látkovou závislostí zakotveny především látky s rychlým nástupem účinku, s vysokou účinností, vysokou čistotou a rozpustností ve vodě (pro intravenózní použití) nebo vysokou chemickou nestálostí (aby se mohly odpařovat, jsou – li kouřeny). Data ukazují, že *vysoce lipofilní benzodiazepiny* (např. ty, které rychleji procházejí hematoencefalickou bariérou), jako diazepam, a látky s krátkým poločasem a vysokou účinností, jako lorazepam nebo alprazolam, jsou nejvíce spojované se závislostí.¹⁸

Jak se zdá, alprazolam hraje ve vzniku závislosti vyjimečnou roli, neboť se již velmi krátce po jeho zavedení na trh začalo objevovat dosti velké množství případů odvykací psychózy, křečí a rebound anxiety. Tato data korespondují s výsledky dotazů 31 klinických lékařů z celých USA, kteří měli zkušenosti s detoxifikací pacientů závislých na benzodiazepinech. 84% z těchto lékařů uvedlo, že alprazolam je problematický s ohledem na intenzitu a/nebo trvání odvykacího syndromu.¹³⁸

Clonazepam je vysoce účinný BZD s dlouhým biologickým poločasem. Ačkoli je clonazepam považován za „bezpečný“, byl zaznamenán jeho výskyt jako pouliční drogy. Je jedním z benzodiazepinů, jejichž užívání může způsobit přechodné zvýšení jaterních testů.

Na druhé straně oxazepam, clorazepat a chlordiazepoxid, jak se zdá, mají nižší návykový potenciál než jiné BZD.^{18; 103}

Tab.č.12: Účinnost a biologický poločas různých benzodiazepinů.¹⁰³

Vysoce účinné	S krátkým poločasem	Alprazolam
		Lorazepam
		Triazolam
	S dlouhým poločasem	Klonazepam
Nízko účinné	S krátkým poločasem	Oxazepam
		Temazepam
	S dlouhým poločasem	Chlordiazepoxid
		Clorazepat
		Diazepam
		Flurazepam

2.5.4 3.GENERACE – NEBENZODIAZEPINOVÁ HYYPNOTIKA: ZOLPIDEM, ZOPIKLON, ZALEPLON

2.5.4.1 ÚVOD

Jsou lékem volby u těch pacientů, u nichž se předpokládá dlouhodobé podávání hypnotik (více než 3–4 týdny).²⁹ Podle studie analyzující data z National Ambulatory Medical Care Survey z let 1997-2002 byly nejčastěji předepisovanými hypnotiky zaleplon/zolpidem - 28,5%. Takřka 30% pacientům starším 65 let.⁸⁸

Stejně jako po hypnotikách benzodiazepinového typu je i po užívání hypnotik tzv. "třetí generace" pozorován vznik závislosti a po jejich vysazení abstinenční příznaky. Jedná se zejména o zolpidem a zopiclon, o kterých se zpočátku věřilo, že tyto nežádoucí účinky nemají.^{148; 107}

Mechanismus účinku

Jedná se o agonisty receptoru GABA_A se selektivní vazbou na podjednotku ω_1 tohoto receptoru. Zatímco benzodiazepiny se vážou neselektivně na všechny tři podjednotky ω -receptoru, nebenzodiazepinová hypnotika se přednostně váží na podjednotku ω_1 . Tento receptor zprostředkovává změnu kanálu pro chloridové anionty, a vyvolává tak specifický sedativní účinek s praktickým chyběním anxiolytického, myorelaxačního a antikonvulzivního působení. To však u úzkostných nemocných – zejména těch, kteří v minulosti užívali flunitrazepam – může způsobovat subjektivně „nedostatečný“ účinek v porovnání s léky druhé generace.²⁹

Nebenzodiazepinová hypnotika většinou nemají chronobiotický účinek, ačkoli zaleplon může zvyšovat uvolňování melatoninu. Díky jejich hypotermickému účinku všechna hypnotika napodobují cirkadiánní signál k spánkové iniciaci.¹⁴⁹

2.5.4.2 ÚČINNÉ LÁTKY

Zolpidem - imidazopyridinové hypnotikum.²⁹ Mimo indikaci je užíván k léčbě syndromu neklidných nohou, a podobně jako je tomu v případech dalších sedativ/hypnotik, někdy je zneužíván uživateli stimulancií k jejich “come down” po užití metamfetamin, kokain, MDMA, nebo amfetamin.¹⁵⁰

Jako hypnotikum zkracuje spánkovou latenci a počet probuzení, prodlužuje délku spánku a zlepšuje jeho kvalitu. Tyto účinky jsou doprovázeny typickým EEG nálezem, odlišným od benzodiazepinů. Zolpidem zachovává spánkovou architekturu - neovlivňuje trvání REM spánku a zachovává fáze III a IV hlubokého spánku.²⁹ Příмым důsledkem spolu s fyziologickým poločasem je ranní pocit svěžesti a odpočinku.⁹⁴

Zolpidem se rychle vstřebává a má rychlý nástup hypnotického účinku. Maximální plazmatické koncentrace je dosaženo mezi 0,5 a 3 hodinami. Po perorálním podání je biologická dostupnost 70%. Eliminační poločas je krátký - 2,5 hodiny - a trvání účinku je 4 - 6 hodin. Farmakokinetický profil zolpidemu je v terapeutickém rozmezí lineární a při opakovaném podání se nemění. Vazba na plazmatické bílkoviny je 92%. Všechny metabolity jsou farmakologicky neaktivní a vylučují se močí (56%) a stolicí (37%).

Plazmatické koncentrace u starých nemocných a osob s jaterním selháváním se zvyšují, biologická dostupnost zolpidemu zvýšená. Clearance je snižena a eliminační poločas je prodloužený (asi 10 hodin). Distribuční objem u dospělých je 0,54 l/kg a ve stáří je snížen na 0,34 l/kg. U starších nemocných proto postačuje dávka 5 mg před usnutím, jen vzácně podáváme 10 mg.^{29; 151}

Zolpidem je metabolizován enzymy ze skupiny cytochromu P450 (CYP3A4).¹⁵¹

Nemá teratogenní účinky, bezpečnost přípravku v období těhotenství u lidí nebyla stanovena. Proto by zolpidem neměl být užíván v těhotenství, zejména v prvním trimestru. Pokud je ze závažného zdravotního důvodu zolpidem podáván v pozdní fázi těhotenství nebo během porodu, lze očekávat účinky zolpidemu na novorozence, projevující se hypotermií, hypotonií a mírnou respirační depresí, při chronickém užívání až abstinenční příznaky.

Zolpidem přechází v minimálním množství do mateřského mléka.^{109; 151} Nízká dávka před usnutím a nekojit po několik následujících hodin může minimalizovat potenciální účinky na kojence.¹⁰⁷

Nebyla popsána závažnější rizika **lékových interakcí**, ale podobně jako u ostatních benzodiazepinů je třeba opatrnosti při současném podávání s psychofarmaky a centrálně tlumivými látkami (opioidy, alkoholem).²⁹

Přestože nebyly prokázány významné interakce se SSRI, měl by být zolpidem podáván s velkou opatrností pacientům s příznaky deprese. V těchto případech se mohou objevit suicidiální tendence. Vzhledem k možnosti záměrného předávkování se doporučuje, aby tito pacienti měli k dispozici co nejmenší potřebné zásoby přípravku.

Ve zprávách o **předávkování** samotným zolpidemem se popisují poruchy vědomí od somnolence po lehké koma. Po předávkování množstvím do 400 mg zolpidemu, což je 40-ti násobek doporučené dávky, došlo vždy k úplnému uzdravení.¹⁵¹

Nežádoucí účinky sedativně-hypnotické odpovídají benzodiazepinové lékové skupině ovlivnění CNS – *sedace, anterográdní amnézie, riziko paradoxní reakce, halucinace*, a to na všech fyzických smyslech, s různou intenzitou, přeludy, *ataxie nebo slabší motorická koordinace, složitě držení rovnováhy, euforie a /nebo dysforie, zvýšená chuť k jídlu, zvýšené libido, narušená soudnost a uvažování, neinhibovaná extroverze v sociálním chování a setkávání s lidmi, nárůst impulsivity*. Po přerušení se může vyskytnout *rebound insomnie*.^{29; 151}

V porovnání s BZD je incidence nežádoucích účinků u těchto látek výrazně nižší. Nicméně je nutno počítat s *ospalostí během dne, sníženou bdělostí a případnou zmateností* zejména u starších pacientů.⁹⁰ Výhodou u starších pacientů je nepřítomnost myorelaxačního účinku, což snižuje riziko pádů a úrazů v porovnání s neselektivními benzodiazepinovými hypnotiky.²⁹

Je vhodný pro pacienty, kteří jsou už od rána nuceni podávat standardní výkony, například řídit auto. U starších pacientů je výhodou, že zachovává věkem alterované kognitivní a mnestické funkce. Krátkodobě je vhodný při zvládání závažných situací, anebo v mladším věku při hospitalizacích.⁹⁴

Riziko vzniku **tolerance a závislosti** je u těchto látek při dodržení dávkovacího schématu minimální. Ta ale byla popsána i u nich.^{152; 29} Zvláště

je - li zolpidem užíván po delší dobu, může vzniknout závislost na jeho schopnosti navodit spánek nebo pro euforii, kterou může někdy vyvolávat.¹⁵⁰ Hlavními symptomy jsou ztráta orientace v čase a prostoru, amnézie a zrakové halucinace.¹⁵² Závislost na zolpidemu se může rozvinout, je-li užíván déle než je doporučeno (několik týdnů), ve vysokých dávkách (více než běžných 10 mg) a u osob, které byly v minulosti závislé na jiných látkách nebo na alkoholu.¹⁵⁰

Zolpidem vyvolává **amnézii**, a to zejména 2 hodiny po podání.⁹⁰ Může se tedy stát, že pacient užije více tablet zolpidemu, neboť zapomene, že již tabletu užil (tento problém je závažný hlavně u starších pacientů) nebo vědomě užívají větší dávky, než jsou předepsány. Uživatelům se sklonem k závislosti je doporučováno mít zolpidem na bezpečném místě, které není snadno zapamatovatelné nebo přístupné, aby se, pokud již jsou intoxikováni, předešlo tomuto riziku.¹⁵⁰

Někteří uživatelé jej **užívají** pro jeho vedlejší účinky **rekreačně**, v USA obzvláště nové preparáty s postupným uvolňováním. Jako levnější generikum je snadno dostupný a tudíž i zneužívaný také ve Velké Británii.

Než se uživatel plně aklimatizuje na vedlejší účinky, mohou být tyto symptomy někdy považovány za drogami indukovanou psychózu. Náhodně mohou být předepsána antipsychotika, aby spolu se zolpidemem působily proti vedlejším účinkům a přispěly ke spánkové indukci, neboť obojí mají mírně hypnotické vlastnosti. Také některá antidepresiva jsou známa mírnou sedací (paroxetin), jejich společné užívání se zolpidemem může být nevhodné. Někteří uživatelé zolpidemu (zvláště ti trpící chronickou insomnií) přesto společně užívají tyto kombinace drog díky relativní snadnosti, s níž uživatel dosáhne úlevy od insomnie.

Zneužíván bývá perorálně nebo bývají tablety rozbity a uživatel je tzv.šňupne nebo po poražení k intravenózní aplikaci.

Rekreační užívání zolpidemu (zvláště jako Ambien) se stává stále běžnějším mezi mladými lidmi. Tito rekreační uživatelé tvrdí, že "bojují" s účinkem drog, který je nutí zůstat v bdělém stavu, s tím, že občas mají živé představy a tělo v excitovaném stavu (high).

Avšak u některých lidí, kteří jsou běžně v anxiózním stavu nebo trpí neurózou, vyvolává častěji účinek euforizující než tlumivý. Někteří rekreační uživatelé uvádějí pokles úzkosti a euforii, halucinace a zkreslení sluchových

vjemů. Firma Sanofi-Aventis v rámci boje proti zneužívání zolpidemu ve USA potáhla tablety flexibilním obalem, který pevně drží a brání rozbití nebo rozhoření a je složité jej odstranit. Je však jen malou překážkou pro vážné uživatele drog.¹⁵⁰

Zopiklon - patří do skupiny cyklopyrolonů. Hypnotický účinek nastupuje za 15–20 minut po podání. Zkracuje dobu usínání, snižuje noční probouzení, prodlužuje spánek, zlepšuje jeho kvalitu i kvalitu probouzení a má pouze slabý vliv na fyziologickou strukturu spánku. Užívá se především u nočních či ranních probouzení. Účinky na psychomotorický výkon a mentální bdělost následující den jsou minimální. Terapeutické dávky neovlivňují respirační ani kardiovaskulární funkce.

Zopiklon se po p. o. podání rychle vstřebává a po 1,5–2 hodinách je dosaženo maximální plazmatické koncentrace. Neváže se významně na plazmatické bílkoviny (45%).

Metabolizován je v játrech na farmakologicky aktivní metabolit N-oxid a neaktivní N-desmethyl, které jsou vylučovány močí. Eliminační poločas zopiklonu je přibližně 5 hodin. Zopiklon je vylučován také do slin, což vysvětluje hořkou nebo kovou chuť v ústech, která je častým NÚ.

Je poměrně bezpečný, častěji byly popsány *únava, bolesti hlavy, hořká chuť a sucho v ústech*, ostatní psychiatrické NÚ jsou vzácné. Velmi vzácně se po podání vyskytly anafylaktické reakce či angioedém, popsán byl i vzestup jaterních enzymů.

U starších pacientů je léčba zahájena dávkou 3,75 mg (1/2 tbl) užitou bezprostředně před ulehnutím. Jen výjimečně za pečlivého monitorování u seniorů bez významné nemoci můžeme dávku zvýšit na 7,5 mg.

Zopiklon je metabolizován jaterním mikrosomálním enzymovým systémem P-450, především CYP3A4 a CYP2C8. Léky, které tyto enzymy inhibují, jako ketokonazol, erythromycin, klarithromycin, itraconazol, ritonavir a nefazodon, zpomalují eliminaci zopiklonu a mohou jeho účinek zvýšit. Erythromycin urychluje absorpci zopiklonu a může urychlit jeho hypnotický účinek. Je třeba zvýšené opatrnosti při současném podání s těmito léčivy i dalšími centrálně tlumivými látkami.²⁹

Nemá teratogenní účinky a lze ho použít v graviditě; do mléka se vylučuje až v 50 % mateřské dávky, proto je kontraindikován.¹⁰⁷

Zopiklon je racemickou směsí dvou stereoisomerů, z nichž pouze jeden je aktivní. V roce 2005 začal být vyráběn aktivní **eszopiklon** pod firemním názvem Lunesta® (Severní Amerika).

Rozdíl mezi eszopiklonem a zopiklonem je v účinné dávce - účinnější je eszopiklon (3mg); zopiklon (7.5mg) obsahuje 3.75 mg aktivního stereoisomeru. Zatím nebyly studovány jejich rozdíly z hlediska klinického, jako je účinnost, vedlejší účinky, vývoj závislosti a bezpečnost.¹⁵³

Eszopiklon je rychle absorbován, maximální koncentrace dosahuje přibližně za hodinu, poločas eliminace je přibližně 6 hodin.¹⁵⁴ U pacientů nad 65 let 9 hodin.¹⁵³ 52-59% je slabě vázáno na plazmatické proteiny.

Eszopiklon je extenzivně metabolizován oxidací a demetylací. Podle in vitro studií se do jeho metabolizace zapojují cytochrom P450, isoenzym CYP3A4 a CYP2E1. Vylučován je močí.

V klinických studiích u mladších pacientů eszopiklon jednoznačně zlepšil kvalitu spánku, spánkovou latenci, délku spánku, počet probuzení, počet probdělých nocí za týden, celkový prospaný čas a kvalitu a hloubku spánku ve srovnání s placebem.

Při zkoušení u starších pacientů, kteří dostávali eszopiklon 2mg nebo placebo po dobu dvou týdnů, eszopiklon se vyznačoval výrazně kratší spánkovou latencí ve srovnání s placebem a snížením počtu „zdřímnutí“. Z nežádoucích účinků (dávky 2 mg a 3 mg) byla zaznamenána hořká chuť (17 a 34%), závratě (5 a 7%) a suchost v ústech (5 a 7%). Somnolence se vyskytovala s incidencí 4-9% u obou dávek. Tolerance nebo rebound insomnie nebyla zaznamenána.¹⁵⁴

Byly popsány kazuistiky popisující chybné užívání zolpidemu a zopiclonu vedoucí ke **vzniku závislosti**.

Většinou se jednalo o pacienty, kteří začali užívat doporučené dávky těchto léčiv, ovšem během několika týdnů došlo ke zmenšování jejich účinnosti a pacienti začali užívat tato léčiva ve vyšších dávkách. Dále se vyskytly i stavy úzkosti přes den, což vedlo k jejich užívání i v této době. Celkově se dávka zopiclonu zvýšila z předepsaných 3,75-15 mg/den na 82,5 mg/denně, u zolpidemu z 5-20 mg denně na 800 mg denně (80 tablet). Po jejich vysazení

se vyskytovaly abstinenční příznaky zahrnující zejména úzkost, tachykardii, třes, pocení a nespavost.

Celkově bylo v roce 1999 v centru pro farmakovigilanci WHO v Uppsale registrováno 100 případů vzniku závislosti, 45 případů vzniku abstinenčních příznaků a 19 případů nadměrného dávkování.¹⁴⁸

Někteří uživatelé uvádějí nevysvětlitelné děláním běžných denních úkonů zatímco spí. Udělají je stejně jako v bdělém stavu. Někdy se mohou zapojit do konverzace a odpovídat pozorovateli na otázky do té míry, že se ten domnívá, že je vzhůru. Běžné mluvení ve spánku je zpravidla nesouvislé a není ve vztahu k dané situaci. Tyto výpovědi odhalují silnou podobnost se slovním salátem, jedním z mnoha zpravidla vídaných u osob trpících schizofrenií. Osoby pod vlivem tohoto léku se mohou zdát zcela při vědomí všeho ve svém okolí, avšak stále spí. Toto s sebou může nést obavy jak o bezpečnost spícího chodícího, tak o jeho okolí.

Řízení pod vlivem drog je obecně považováno za nebezpečnější než pod vlivem alkoholu kvůli redukované motorické kontrole a přeludům. Není jasné zda je za toto chování zodpovědná látka. Australský deník The Sydney Morning Herald uveřejnil v březnu 2007 případ muže, který spadl z 30m výšky balkónu a mohl být pod vlivem Stilnoxu, to způsobilo, že se přihlásilo přes 40 čenářů s jejich vlastní zkušeností se Stilnoxem, které zahrnovaly automatické jednání. Látka je nyní ve zkoumání Adverse Drug Reactions Advisory Committee. FDA nařídila přísnější varování u 13 hypnotik včetně zolpidemu a eszopiklonu.¹⁵⁰

Agentura FDA nedávno zveřejnila nárůst výskytu neobvyklých nežádoucích účinků léčivých přípravků obsahujících účinnou látku zolpidem tartrat a eszopiklon v souvislosti s nárůstem jejich spotřeby v USA. Jen prodeje Lunesty a Ambienu přesáhly v roce 2006 v USA 3 miliardy dolarů. Preskripce těchto přípravků a dalších obdobných léků v USA vzrostla za podpory reklamních kampaní v televizi, tisku a dalších médiích od roku 2000 o více než 60%.

Pacienti si od loňského roku začali stěžovat svým lékařům na neobvyklé reakce v souvislosti s užíváním některých sedativ od zcela benigních epizod chození ve spánku přes halucinace, noční záchvatovité přejídání až po nejzávažnější - řízení vozidla během spánku. Pacienti s noční bulimií

referovali, že po probuzení nacházeli v provozu kamna či trouby. Těmto hlášením dodávají na důvěryhodnosti provedené vědecké studie, ohledně řízení vozidla pod vlivem Ambienu.

SUKL nezaznamenal v posledních letech významný nárůst spotřeby těchto LP a ani nezaznamenal podobná hlášení nežádoucích účinků.¹⁵⁵

Zaleplon - pyrazolopyrimidinové hypnotikum, které je strukturálně odlišné od benzodiazepinů a jiných hypnotik. Má dobrý a rychlý hypnotický účinek, snižuje spánkovou latenci, zlepšuje spánek po dobu první poloviny noci a ze všech hypnotik nejméně ovlivňuje fyziologickou spánkovou architekturu.

Farmakokinetika zaleplonu se vyznačuje rychlou absorpcí (71%) s rychlým dosažením maximální plazmatické koncentrace za 1 hodinu a vzestupem koncentrace lineárně s dávkou. Vzhledem k first pass efektu je biologická dostupnost nízká, cca 30 %. Vazba na plazmatické bílkoviny je také nízká (60%).

Zaleplon je metabolizován v játrech, na cytochromu P3A4, na farmakologicky neaktivní metabolity 5-oxo-zaleplon a 5-oxo-desethylzaleplon, které jsou vylučovány močí (71%) a stolicí (17%).^{29; 156; 157}

Velmi rychlý eliminační poločas zaleplonu - 1 hodina - ho řadí mezi hypnotika s ultrakrátkým působením s bezpečným profilem. Je indikován u poruch usínání.

U starších pacientů se doporučuje poloviční dávka 5 mg bezprostředně před ulehnutím. Tato dávka byla prokázána jako bezpečná i u pacientů nad 75 let. Nepřekračujeme dávku 10 mg během jedné noci.

I když jde o nejselektivnější a zřejmě i v současnosti nejbezpečnější hypnotikum, mohou se – i když s menší četností – objevit NÚ popsané u nebenzodiazepinových hypnotik (*psychiatrické a neurologické příznaky*), po zaleplonu byla popsána též *anorexie*. Velmi vzácně byla zaznamenána anafylaktická reakce a zvýšení jaterních enzymů. Riziko vzniku závislosti je srovnatelné se zopiklonem.²⁹ Působí anterográdní amnezii. Může působit halucinace, abnormální chování, někdy zmatenost, závratě, nerovnováhu a/nebo pády, dvojitě vidění, agitaci, bolesti hlavy, nauzeu, zvracení, průjem,

bolesti břicha, depresi, svalovou slabost, tremor, živé nebo abnormální sny, poruchy paměti nebo amnézii.

Může být návykový, přerušení dlouhodobého užívání může vést k *odvykacím příznakům*, jakom jsou poruchy nálady, úzkost, nepokoj.¹⁵⁷

Z *interakcí* platí opatrnost při podávání s centrálně tlumivými látkami, metabolické interakce se zvýšením koncentrace (a účinku) zaleplonu byly popsány při současném podávání cimetidinu a erythromycinu. Současné podávání zaleplonu s induktory CYP3A4, jako jsou rifampicin, karbamazepin a fenobarbital, může vést ke snížení účinnosti zaleplonu.²⁹

Zaleplon se vylučuje do mateřského mléka.¹⁰⁷

Byla provedena studie, jejímž cílem bylo zhodnotit reziduální efekty zaleplonu 4 hodiny po podání, jemuž předcházely 4 hodiny spánku a následné rušení hlukem u 13 osob (20-30 let). V porovnání s placebem zaleplon nevykazoval reziduální efekty, zopiklon prodlužoval opakování slov, snižoval schopnost zaměřovat symboly a čas k potřebný k reakci.¹⁵⁸

Studie provedená pro potřeby vojska srovnávala účinky zaleplonu, zopiklonu, temazepamu a melatoninu na psychomotorický výkon a stanovovala dobu po požití potřebnou k normálnímu výkonu. Zaleplon, zopiclon a temazepam narušili výkon ve všech 4 sledovaných úkolech: čas reakce, logické uvažování, odčítání a zvládnutí více úkolů najednou. Melatonin nenarušoval výkon ani v jednom úkolu. Z hlediska narušení výkonu se nejlépe umístil melatonin, zaleplon, temazepam a zopiklon. Čas potřebný k reakcím se vracel do normálu nejrychleji u zaleplonu (3,25), temazepamu (5,25), zopiklonu (6,25h). Čas potřebný k pocitu vyspanosti byl nejkratší u zaleplonu (4,25 h), dále melatonin (více než 4,25h), zopiklon (5,25 h) a temazepam (6,25 h).¹⁵⁹

Tab.č.13: Benzodiazepiny a jejich analoga – biologické parametry; přehled.

	léčivá látka	biol.poloč. (hod)	tmax po p.o. aplikaci	biol.dost.	elim.pol.
BZD s úč. silným hypnotickým	midazolam	2-5	0,5-1	40%	1,5-3,5
	brotizolam				4-7
	cinolazepam	4-9	4		
	flunitrazepam	18	1,3-1,9	70-90%	16-35
	nitrazepam	18-36	2	63-94%	24-29
	flurazepam			83%	40-250
	oxazepam	8	2	Více než 90%	
	tofizopam	6	2	100%	
BZD s úč. silným anxiolytickým	lorazepam	8-24	2-3		
	alprazolam	8-14	1-2		10-15
	bromazepam	8-20	1-2	84%	8-20
	temazepam	8-10		96%	
	triazolam	3			1,5-5,5
	diazepam	30(20-100)	1		24-48 nordiaz.50- 150
	chlordiazepoxid	6-28	6-8	100%	25-100
	medazepam	2(vs metabolity)	1-2	49-76%	
	klobazam	17-31	1-3		
	klonazepam	30-40	1- 4	90%	
Z- látky	zolpidem	2,5	0,5-3	70%	2,5 (10h u starších)
	zaleplon	1		30%	1
	zopiklon	1	1,5-2		5

III. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

1. Popis studie

Cílem studie bylo sledování preskripce léků s návykovým potenciálem ze skupiny benzodiazepinů a analgetik, jejichž předpis není vázán na recept s modrým pruhem, po dobu 12 měsíců. Sledování se uskutečnilo v jedné ze dvou lékáren v Bystřici pod Hostýnem (Lékárna Centrum, Dolní 1566, Bystřice pod Hostýnem, Zlínský kraj) v průběhu roku 2006. Na konci roku 2005 mělo město 8 748 obyvatel (průměrný věk 39,8 let), z toho 47,9% mužů (38 let) a 52,1% žen (41,3 roku).¹⁶⁰

Byl sledován počet, věk a pohlaví pacientů, kterým byly ve sledovaném období vydány léčivé přípravky s návykovým potenciálem ze skupiny analgetik, benzodiazepinů a novějších nebenzodiazepinových hypnotik. U posledních dvou skupin rovněž četnost výdejů, rodné číslo pacienta a identifikační číslo předepisujícího lékaře.

Léčivé přípravky s návykovým potenciálem zahrnuté do studie

Skupina analgetik

Analgetické směsi

Alnagon ā 10 tbl.

Korylan ā 10 tbl.

Zaldiar ā 10; ā 20 tob.

Opioidní analgetika

Mabron 50 ā 20; 100 ā 30 tob.

Noax uno 100 ā 5; 200 ā 30; 300 ā 30; 400 ā 10 tob.

Protradon 50 ā 10; 50 ā 20 tob.

Tralgit 50 ā 20 tbl.; SR 100 ā 10 tbl.; SR 100 ā 30 tbl.; SR 150 ā 10 tbl.;
SR 150 ā 30 tbl.; SR 200 ā 10 tbl.; 200 ā 30 tbl.; gtt 10 ml

Tramabene 50 ā 10tbl.; gtt 10 ml; gtt 30 ml; gtt 100 ml

Tramal 50 ā 20tbl.; 100 ā 10 tbl.; 100 ā 30 tbl.; 150 ā 30 tbl.; gtt 10 ml;
gtt 96 ml

Skupina benzodiazepinů

Ansilan 10 ā 25 tbl.

Diazepam 5 ā 30 tbl.; 10 ā 30 tbl.

Dormicum 7,5 ā 10 tbl.; 15 ā 10 tbl.

Lexaurin 1,5 ā 30 tbl.; 3 ā 30 tbl.

Neuro1 0,25 ā 30 tbl.; 0,5 ā 30 tbl.; 1,0 ā 30 tbl.

Xanax 0,5 ā 30 tbl.

Skupina nebenzodiazepinových hypnotik

Eanox 10 ā 10 tbl.; 10 ā 100 tbl.

Hypnogen 10 ā 7 tbl.; 10 ā 15 tbl.; 10 ā 100 tbl.

Stilnox 10 ā 10 tbl.; 10 ā 20 tbl.

Zolpidem-ratiopharm 10 ā 10 tbl.; 10 ā 20 tbl.

Zolsana 10 ā 10 tbl.

Mezi sledované léčivé přípravky byla záměrně zařazena i nebenzodiazepinová hypnotika, která jsou stále častěji předepisována jako modernější a zejména bezpečnější náhrada benzodiazepinů v indikaci hypnotik. Z této skupiny látek byly ve sledovaném období vydávány pouze léčivé přípravky s účinnou látkou zolpidem.

Tabulka č.14 shrnuje přehled sledovaných léčivých přípravků včetně účinných látek.

Tab. č.14.: Přehled sledovaných léčivých přípravků včetně účinných látek.

Léková skupina	Počet léč.přípr.	Léčivý přípravek	Účinná látka
analgetické směsi	3	Alnagon	kyselina acetylsalicylová; kofein; fenobarbital
		Korylan	paracetamol; kodein
		Zaldiar	tramadol; paracetamol
opioidní analgetikum	6	Mabron;NoaxUno;Protradon;Tralgit; Tramabene;Tramal;	tramadol
Benzodiazepiny	10	Ansilan	medazepam
		Defobin	chlordiazepoxid
		Diazepam	diazepam
		Dormicum	midazolam
		Elenium	chlordiazepoxid
		Frontin	alprazolam
		Lexaurin	bromazepam
		Neurol	alprazolam
		Oxazepam	oxazepam
		Xanax	alprazolam
Nebenz. hypnotika	5	Eanax	zolpidem
		Hypnogen	
		Stilnox	
		Zolpidem-ratiopharm	
		Zolsana	

2. Metodika

Pomocí lékárenského počítačového programu Pharmis a archivovaných receptů z druhé poloviny roku 2006 (lékárna archivuje recepty u léčivých přípravků (LP), které nemají úhradu z veřejného zdravotního pojištění, po dobu 6 měsíců; ze sledovaných skupin LP se jedná z analgetik o Alnagon, Korylan, z benzodiazepinů o Dormicum, a všechna nebenzodiazepinová hypnotika) byly získány informace o vydaných léčivých přípravcích ze sledovaných skupin spolu s odpovídajícími rodnými čísly pacientů. V počítačových programech Excel a Word byly tyto údaje zpracovány z hlediska věku, pohlaví pacienta a názvu léku, který si pacient v lékárně vyzvedl.

Znám byl rovněž celkový počet vydaných balení sledovaných léčivých přípravků.

Jelikož lékárna uchovává vydané lékařské předpisy LP nehrazených z veřejného zdravotního pojištění po dobu 6 měsíců a studie byla započata až počátkem roku 2007, nebyla dostupná všechna potřebná data pro analýzu preskripce sledovaných LP za rok 2006. Proto nebyly informace o celkovém počtu vydaných balení, získané pomocí lékárenského programu Pharmis, do konečných dat zahrnuty a výsledky jsou z tohoto důvodu u některých přípravků částečně podhodnoceny. Jedná se o 55 balení Alnagonu, 54 balení Korylanu, 9 balení přípravku Dormicum, 99 balení Hypnogen, 80 balení Stilnox. Celkový počet vydaných analgetik byl tedy podhodnocen o 9,2%, benzodiazepinů o 0,45% a nebenzodiazepinových hypnotik o 27,5%.

Zjištěn byl také celkový počet receptů, které byly vydány v průběhu sledovaného období, i celkový počet vydaných lékařských předpisů sledovaných LP, které skýtaly potřebné informace.

Z lékárenského programu AISLP byly získány informace o definovaných denních dávkách (DDD) jednotlivých účinných látek a spočítáno množství DDD v jednom konkrétním balení LP. Vynásobením zjištěné hodnoty počtem vydaných balení bylo vypočítáno vydané množství DDD za sledované období u mužů a u žen pro jednotlivé léčivé přípravky. Výsledky pak byly zpracovány v programech Word a Excel.

Pro možnost srovnání spotřeby analgetických směsí nehrazených z veřejného zdravotního pojištění byl sledován také počet balení přípravků Alnagon a Korylan v jednotlivých měsících roku 2005.

Dále jsem se na základě dostupných rodných čísel a IČZ lékařů pokusila o zhodnocení získaných dat z hlediska četnosti výdeje téhož léčivého přípravku ze skupiny benzodiazepinů a nebenzodiazepinových hypnotik těmto pacientovi ve snaze zjistit, kolik procent pacientů si vyzvedlo léčivý přípravek v takovém počtu balení, aby mohl užívat tyto léky po dobu minimálně 4 týdnů. Z tohoto hodnocení byly vyloučeny ty LP, které byly předepsány odborným lékařem (psychiatr) nebo konkrétním obvodním lékařem, neboť lékárna, ve které studie probíhala, expeduje rovněž LP do Ústavu sociální péče. Nebyla-li u některých přípravků (jedná se o LP plně hrazené pacientem, z benzodiazepinů pouze Dormicum a všechna nebenzodiazepinová hypnotika) z výše zmíněných důvodů dostupná data o počtu vydaných balení za období leden 2006-prosinec 2006, byly využity pouze informace za období červenec 2006 - prosinec 2006.

3. Tabulky a grafy

Získané informace byly zpracovány do tabulek a grafů.

Pro snadnější orientaci v tabulkách jsou sledované LP rozděleny do barevně odlišených skupin, a to na analgetika, benzodiazepiny a nebenzodiazepinová hypnotika. LP s různými koncentracemi účinné látky a odlišným počtem tablet jsou pro zjednodušení buď uváděny pouze pod firemním názvem LP nebo započítány jako počet balení přípravků s obsahem konkrétní účinné látky.

Tabulka č.14 (str.115) nabízí přehled sledovaných LP z jednotlivých skupin a jejich složení.

V následujících tabulkách jsou zpracována data získaná rozborem preskripce sledovaných léčivých přípravků. Tabulky znázorňují preskripci sledovaných LP rozdělenou do dvou skupin podle pohlaví. V řádcích jsou vždy uvedeny počty balení vydaných pacientům, sloupce tvoří skupina mužů, žen

a skupina všech pacientů (tab.č.15). V tabulkách 16 a 17 jsou ve sloupcích hodnoceny jen skupiny pacientů rozdělené dle pohlaví.

Tabulka č.15 (str. 122) uvádí počty výdejů sledovaných LP u mužů a u žen v průběhu sledovaného období.

Tabulka č.16 (str.123) uvádí pořadí 10 nejčastěji předepisovaných sledovaných léčivých přípravků v průběhu sledovaného období.

Tabulka č.17 (str.131) uvádí počet vydaných balení léčivých přípravků ve věkových skupinách s největším počtem předepsaných balení LP. U mužů se jedná o kategorii 51-60 let, u žen 71-80 let.

Tabulka č.18 (str.132) nabízí přehled o počtu vydaných balení LP ze skupiny benzodiazepinů ve skupině žen s největší spotřebou benzodiazepinů (51-60 let).

Tabulka č.19 (str.133) nabízí stručný přehled výdeje sledovaných přípravků a jejich spotřebu v období leden 2006 - prosinec 2006 v hodnotách DDD. Pro větší přehlednost byly sloupce s hodnotami DDD označeny zeleně.

Tabulka č.20 (str.135) shrnuje počet vydaných balení analgetických směsí Alnagonu a Korylanu v jednotlivých měsících roku 2005 a roku 2006.

Tabulka č.21 (str.137 a 138) shrnuje výsledky hodnocení výdejů benzodiazepinových preparátů a LP ze skupiny nebenzodiazepinových hypnotik z pohledu výdejů konkrétních LP konkrétním pacientům s takovou četností, že by mohli užívat tyto přípravky po dobu delší 4 týdnů.

U podrobnějších tabulek (tab. 24 – 35; str.166 - 201) (přílohy) je zahrnuto další kritérium dělení: dle věkových skupin pacientů.

Pacienti byli rozděleni do 9 věkových kategorií. Jednotlivé věkové kategorie jsou členěny po 10 letech věku, s výjimkou kategorie nejmladších pacientů (do 20 let), kteří tvoří společnou skupinu. Léčivé přípravky jsou uvedeny pod konkrétními firemními názvy včetně obsahu účinné látky a počtu jednotek v balení. Do studie byly zahrnuty pouze perorální lékové formy přípravků, tj. tablety, tobolky a kapky.

Pro větší přehlednost tabulek jsou muži a ženy barevně odlišeni.

Tabulka č.36 (str.201 - 204) zobrazuje preskripci sledovaných LP v průběhu celého roku u pacientů rozdělených do věkových skupin.

Graf č.3 (str.120) znázorňuje podíl lékařských předpisů sledovaných LP na celkovém počtu vydaných receptů ve sledované lékárně v období leden 2006-prosinec 2006.

U následujících grafů , které byly zpracovány buď ve formě sloupcových diagramů nebo spojnicových grafů, je využito kritérium dělení podle pohlaví, kdy sloupce pro skupinu mužů a žen jsou barevně odlišeny. Sloupce znázorňující preskripci u mužů jsou značeny modře, u žen červeně, ve stejném časovém období (graf č. 4;5;6) nebo ve stejné věkové kategorii (graf č. 7;9;10;11,12; 16), případně zobrazují spotřebu totožných sledovaných LP v hodnotách DDD (graf č. 4;5;6). Další grafy srovnávají spotřebu analgetických směsí Alnagonu a Korylanu v průběhu stejného časového období (graf č. 13) a dvou po sobě následujících let (graf. č. 14; 15).

Graf č.4 (str.124) srovnává spotřebu analgetických LP v průběhu roku 2006 v hodnotách počtu vydaných tablet (u přípravků, u kterých není hodnota DDD stanovena) nebo DDD u mužů a u žen.

Graf č.5 (str.125) nabízí porovnání spotřeb přípravků s účinnou látkou zolpidem (nebenzodiazepinové hypnotikum) za rok 2006 u jednotlivých preparátů, uváděných pod firemními názvy, u mužů a u žen.

Graf č.6 (str.126) znázorňuje spotřebu jednotlivých benzodiazepinů v hodnotách DDD za rok 2006 u mužů a u žen.

Graf č.7 (str.127) nabízí srovnání počtu předepsaných balení sledovaných LP (za období leden 2006-prosinec 2006) v jednotlivých věkových kategoriích u mužů a u žen.

Graf č.8 (str.128) srovnává počet vydaných balení v jednotlivých věkových kategoriích bez ohledu na pohlaví ze skupiny analgetik a hypnosedativ (benzodiazepiny i nebenzodiazepinová hypnotika).

Porovnání počtu balení analgetik vydaných v průběhu roku 2006 v jednotlivých věkových kategoriích mužů a žen nabízí graf č.9 (str.129), benzodiazepinů graf č.10 (str.129) a u zolpidemu graf č.11 (str.130).

Graf č.12 (str.134) porovnává změny v počtu vydaných balení analgetik u mužů i u žen v průběhu 12 měsíců.

Graf č.13 (str.134) nabízí srovnání vývoje počtu vydaných balení všech analgetik a analgetických směsí Alnagonu a Korylanu v průběhu roku 2006.

Graf č.14(str.135) porovnává počty vydaných balení přípravku Alnagon v jednotlivých měsících roku 2005/2006.

Graf č.15(str.136) porovnává počty vydaných balení přípravku Korylan v jednotlivých měsících roku 2005/2006.

Graf č.16 (str.136) ukazuje vývoj počtu vydaných balení ze skupiny hypnosedativ u mužů a u žen v průběhu 12 měsíců roku 2006.

4. Výsledky

Cílem této práce bylo sledování preskripce léčivých přípravků s návykovým potenciálem ze skupiny analgetik a benzodiazepinů, přičemž zahrnuta byla rovněž nebenzodiazepinová hypnotika, a její rozbor v závislosti na věku a pohlaví pacienta.

Celkový počet receptů vydaných ve sledované lékárně v období leden 2006 - prosinec 2006 byl 37 350. V 5,5% případů se jednalo o v této studii sledované lékařské předpisy LP s návykovým potenciálem. 73% těchto LP bylo vydáno ženám a 27% mužům (graf č.3).



Sledovaný lék ze skupiny analgetik byl vydán v 1182 případech, tj. 31% všech výdejů sledovaných LP (374 mužů; 808 žen). Ze skupiny benzodiazepinů se jednalo o 52% výdejů (1998 výdejů; 426 mužů; 1572 žen) a ze skupiny nebenzodiazepinových hypnotik o 17% výdejů (652 výdejů; 222 mužů a 430 žen).

Tabulka č.15: Počet vydaných balení sledovaných léčivých přípravků v průběhu roku 2006

	Léčivý přípravek	Muži	Ženy	Celkem
ANALGETIKA	ALNAGON	29	92	121
	KORYLAN	63	120	183
	MABRON	1	14	15
	NOAX UNO	2	9	11
	PROTRADON	13	7	20
	TRALGIT	110	222	332
	TRAMABENE	17	35	52
	TRAMAL	115	227	342
	ZALDIAR	28	85	113
BENZODIAZEPINY	ANSILAN	16	17	33
	DEFOBIN	29	106	135
	DIAZEPAM	130	451	581
	DORMICUM	17	119	136
	ELENIUM	3	12	15
	FRONTIN	16	22	38
	LEXAURIN	97	332	429
	NEUROL	108	365	473
	OXAZEPAM	10	147	157
	XANAX		1	1
HYPNOTIKA	EANOX	1	10	11
	HYPNOGEN	118	215	333
	STILNOX	80	190	270
	ZOLPIDEM-RATIO.	21	15	36
	ZOLSANA	2		2

Tab. č.16: 10 nejčastěji vydávaných sledovaných LP.

<i>Název léčivého přípravku</i>	<i>Počet vydaných balení</i>
Diazepam	581
Neurol	473
Lexaurin	429
Tramal	342
Hypnogen	333
Tralgit	332
Stilnox	270
Korylan	183
Oxazepam	157
Dormicum	136

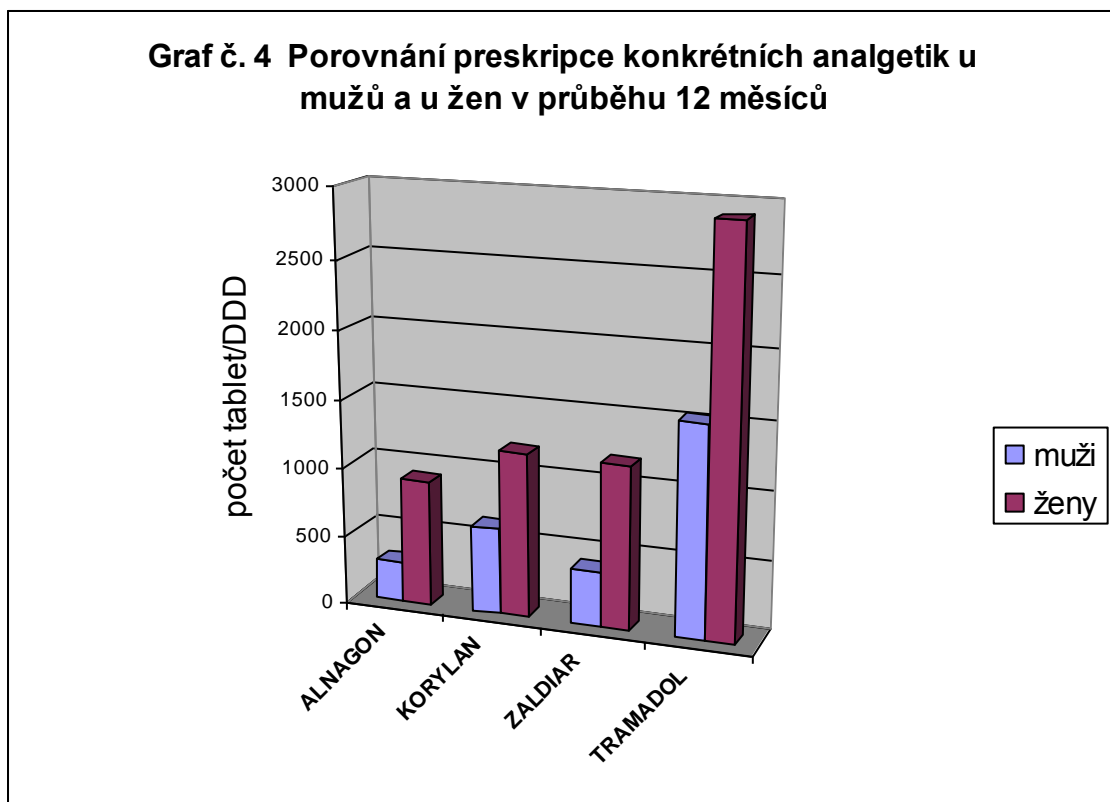
Z tabulky č.15 je patrné, že sledované léčivé přípravky s návykovým potenciálem jsou ve všech třech skupinách častěji předepisovány ženám, a to přibližně v poměru 1:2,7 : u analgetik a nebenzodiazepinových hypnotik v poměru 2:1; v případě benzodiazepinů dokonce 3,6:1.

Při vyhodnocení tří nejčastěji předepisovaných léčivých přípravků se ukázalo, že všechny jsou ze skupiny benzodiazepinů. Nejvíce byl předepisován Diazepam (581 vydaných balení, tj. 15,1%), na druhém místě Neurol (473 balení, tj. 12,3%) a Lexaurin (429 vydaných balení, tj. 11,2%).

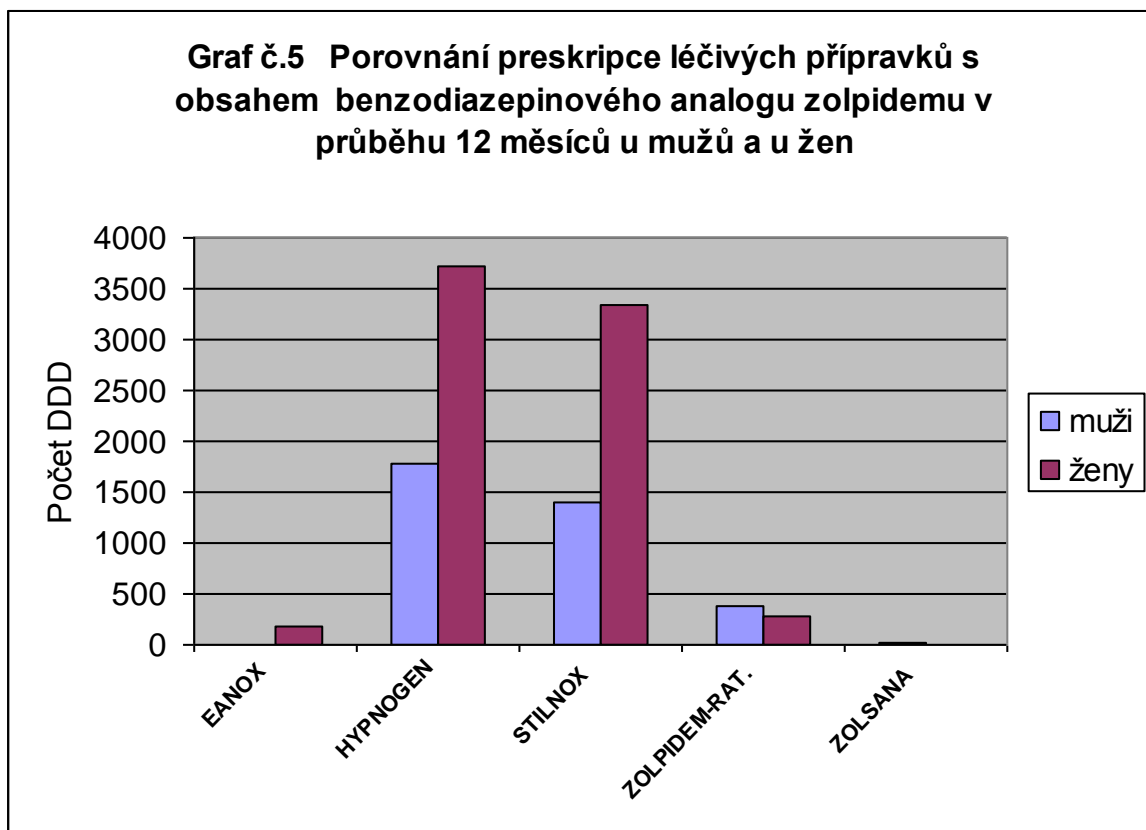
Tabulka č.16 uvádí pořadí 10 nejčastěji předepisovaných léčivých přípravků.

Z analgetik byl nejčastěji předepisován Tramal (342 vydaných balení, tj.8,9%). Podíváme-li se blíže na četnost výdeje analgetických směsí, nejčastěji byl předepisován Korylan (183 vydaných balení, tj.4,8%). 71% analgetických směsí bylo předepsáno ženám.

Těmto výsledkům odpovídají rovněž spotřeby DDD u tramadolu a množství vydaných tablet u přípravků Alnagon, Korylan a Zaldiar, pro něž nejsou hodnoty DDD stanoveny (graf č.4). Alnagon představoval 26% vydaných tablet analgetických směsí.



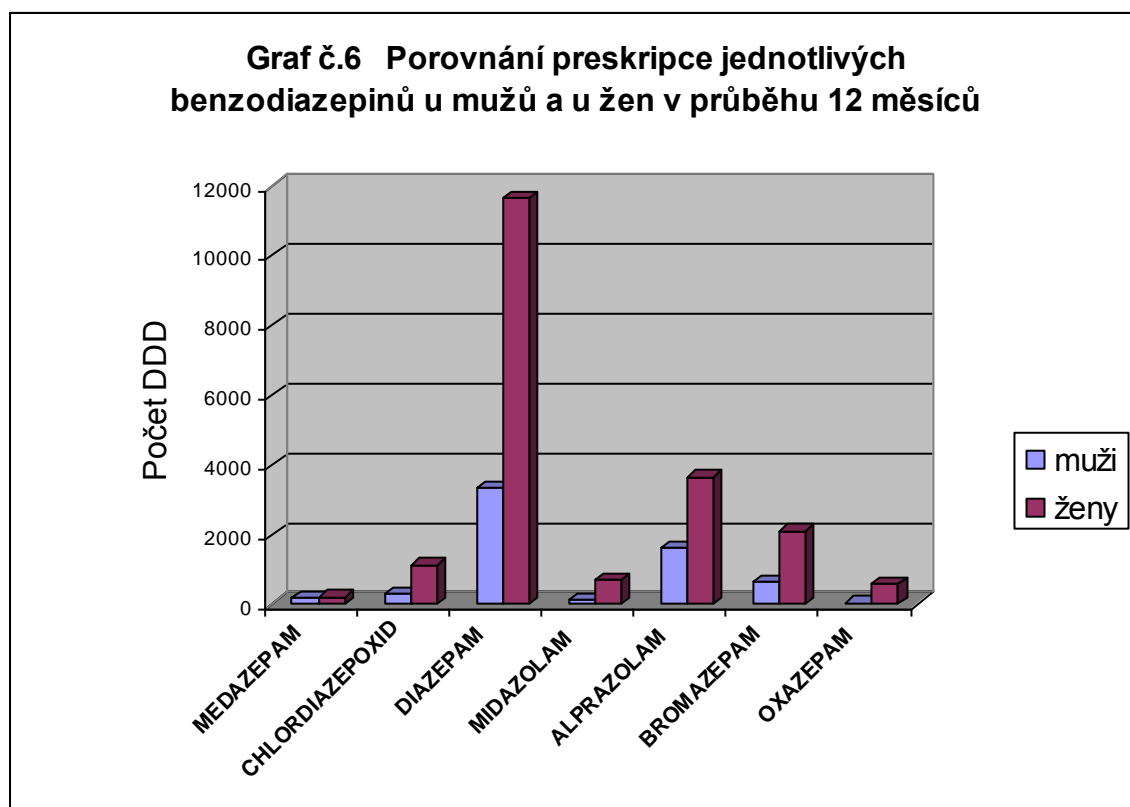
Z přípravků obsahujících jako účinnou látku zolpidem byl nejčastěji vydáván Hypnogen (333 balení, tj.8,7%)(graf č.5).



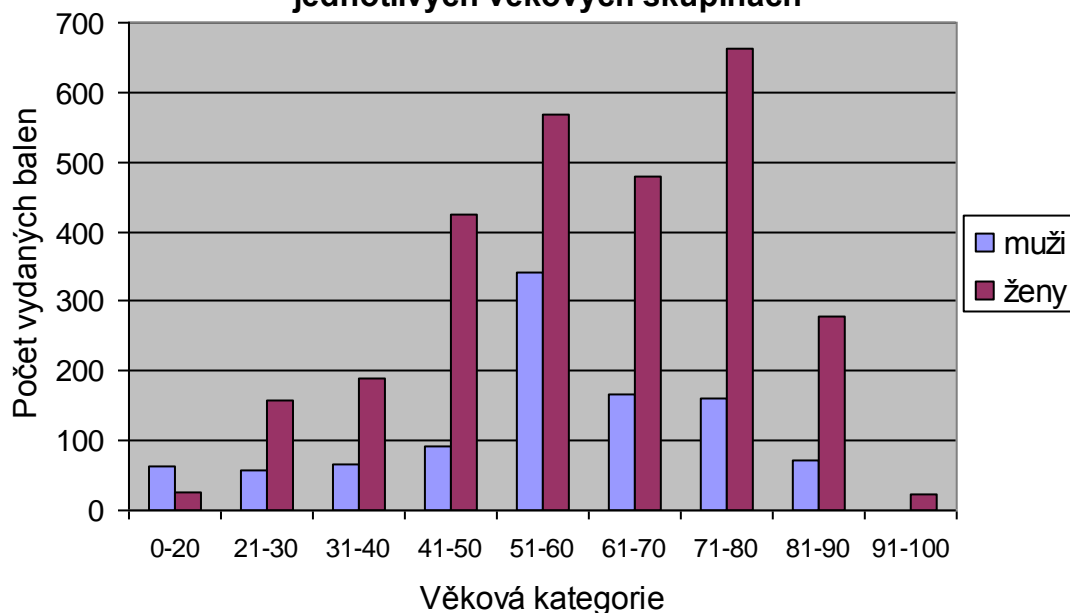
Třemi nejčastěji předepisovanými léčivými přípravky u žen byly stejně jako u celého počtu pacientů Diazepam (451 balení, tj. 16% balení všech sledovaných léčivých přípravků ženám), Neurole (365 balení, tj. 13%) a Lexaurin (332 balení, tj. 11,8%).

Nejčastěji předepisovaným analgetikem u žen byl Tramal (227 vydaných balení, tj. 8%) a benzodiazepinovým analogem Hypnogen (215 balení, tj. 7,6%).

Mužům byl ze sledovaných přípravků nejčastěji předepisován rovněž Diazepam (130 balení, tj. 12,7% všech sledovaných LP vydaných mužům), dále v pořadí Hypnogen (118 vydaných balení, tj. 11,5%) a Tramal (115 balení, tj. 11,2%)(graf 4;5;6).

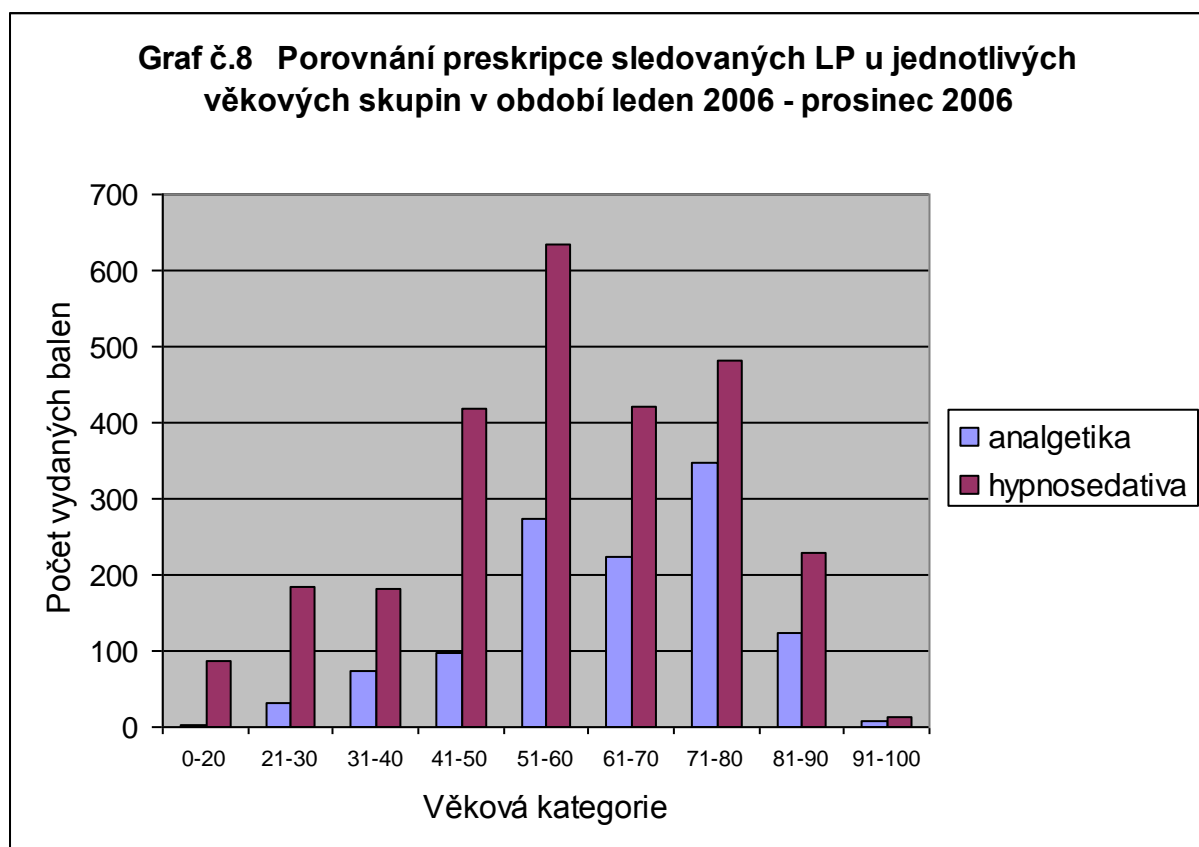


Graf č. 7 Porovnání preskripce sledovaných léčivých přípravků u mužů a u žen v průběhu 12 měsíců v jednotlivých věkových skupinách

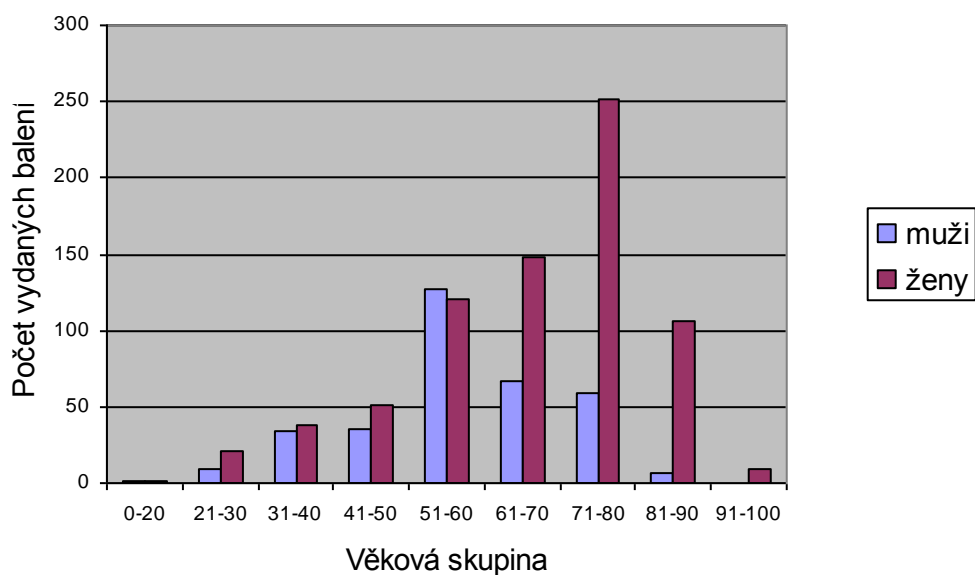


Nejpočetnější věkovou skupinou, které jsou sledované léčivé přípravky předepisovány, je věková kategorie 51-60 let (23,6% všech vydaných sledovaných LP). V kategorii žen bylo nejvíce sledovaných LP vydáno věkové skupině 71-80 let (23,6% žen), u mužů byly sledované léčivé přípravky nejvíce předepisovány ve věku 51-60 let (33,2% mužů)(graf č.7, tab.č.17). Osobám starším 51 let bylo vydáno celkem 71,7% všech vydaných sledovaných LP. Z toho skupina 51-70 spotřebovala 61,1% a skupina 71-80 let 21,5% sledovaných LP.

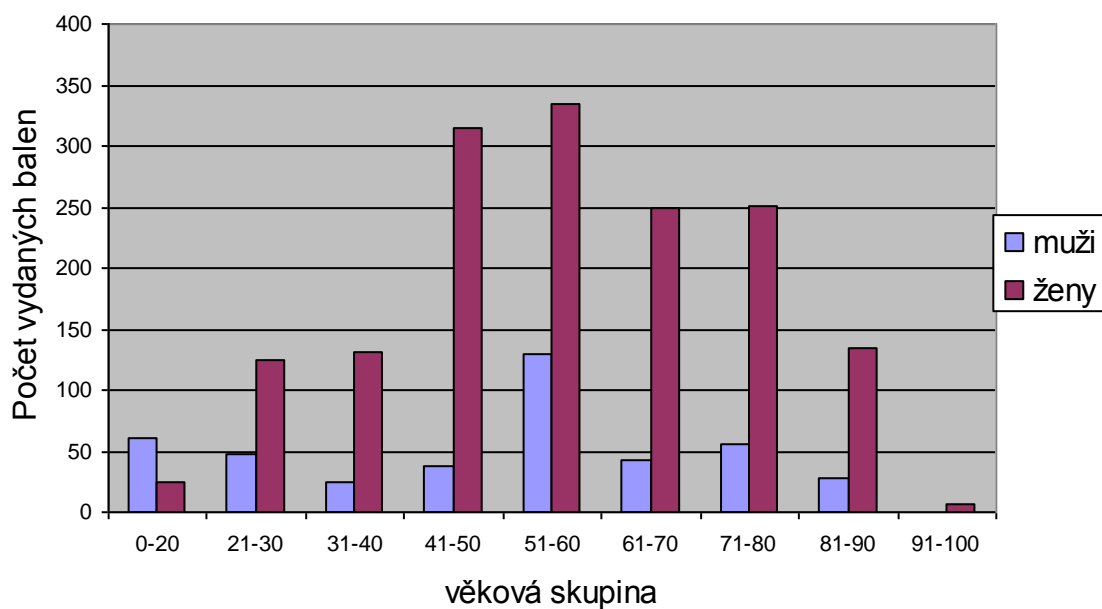
Ze skupiny benzodiazepinů spotřebovaly ženy starší 61 let 32% vydaných přípravků.



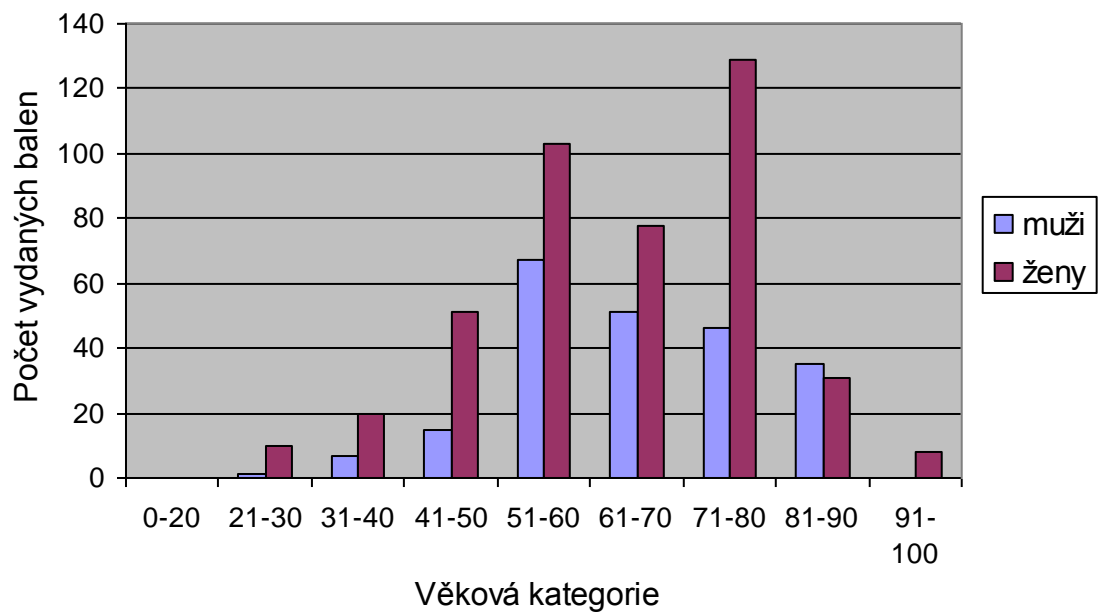
Graf.č. 9 Porovnání preskripce analgetik u mužů a u žen v průběhu 12 měsíců v jednotlivých věkových skupinách



Graf č. 10 Porovnání preskripce benzodiazepinů u mužů a u žen v průběhu 12 měsíců



Graf č. 11 Porovnání preskripce analogu benzodiazepinů (zolpidem) u mužů a u žen v průběhu 12 měsíců



Tabulka č.17: Preskripce sledovaných LP v nejpočetnější skupině pacientů mužů a žen

	Léčivý přípravek / účinná látka	Počet vydaných balení s úč.l.	
		muži (51 - 60)	ženy(71 - 80)
ANALGETIKA	ALNAGON	3	50
	KORYLAN	13	31
	TRAMADOL	96	137
	ZALDIAR	17	39
BENZODIAZEPINY	MEDAZEPAM	1	4
	CHLORDIAZEPOXID	8	24
	DIAZEPAM	22	58
	MIDAZOLAM	7	17
	ALPRAZOLAM	35	37
	BROMAZEPAM	29	71
	OXAZEPAM		1
HYPNOTIKA	ZOLPIDEM	55	89

Z analgetik byly mužům nejčastěji předepisovány léčivé přípravky s obsahem tramadolu (tj. 53,3% všech analgetik vydaných mužům této věkové kategorie), z benzodiazepinů LP obsahující alprazolam (Frontin, Neurol), z nebenzodiazepinových analgetik zolpidem jako jediná zastoupená účinná látka (tab.č.17).

Ženám ve věkové kategorii s největším počtem vydaných balení byl z analgetik rovněž nejčastěji expedován tramadol (tj. 53,3% všech analgetik vydaných ženám této věkové kategorie), z benzodiazepinů byl nejčastěji vydáván bromazepam (Lexaurin). Ovšem v této skupině léčivých přípravků bylo expedováno nejvíce balení LP ženám ve věkové kategorii 51-60, kde dominovala preskripce Lexaurinu spolu s přípravky obsahujícími alprazolam

(Frontin, Neurol), v této věkové skupině byl rovněž často předepisován Oxazepam (tab.č.18, graf č. 6;10).

Tabulka č.18: Preskripce benzodiazepinů v nejpočetnější skupině u žen

	Léčivý přípravek	ženy (51-60)
BENZODIAZEPINY	MEDAZEPAM	8
	CHLORDIAZEPOXID	21
	DIAZEPAM	36
	MIDAZOLAM	4
	ALPRAZOLAM	82
	BROMAZEPAM	83
	OXAZEPAM	55

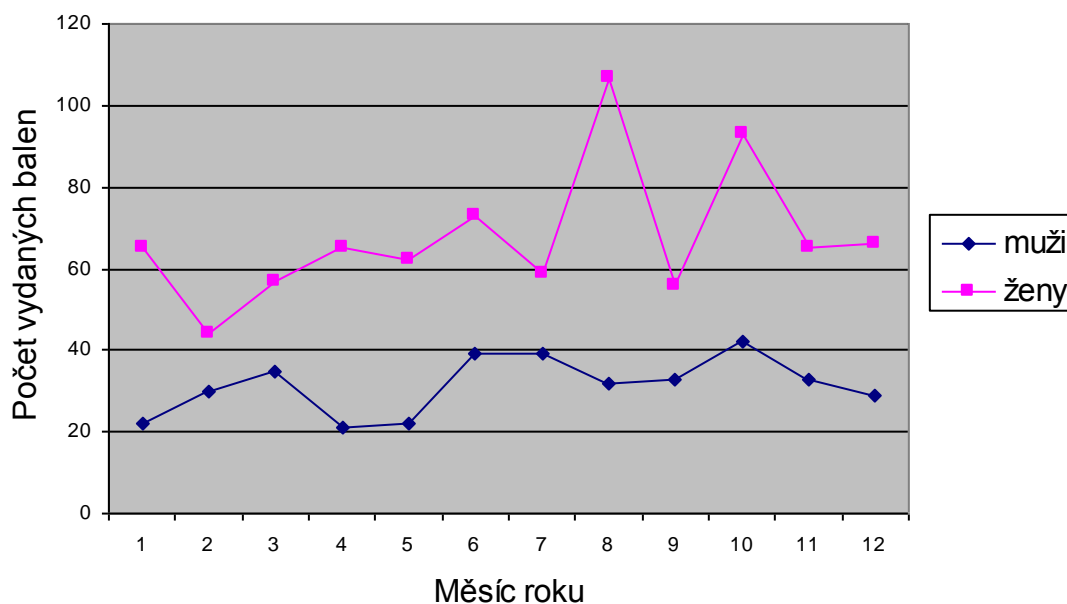
U nebenzodiazepinových hypnotik byla opět nejpočetnější věkovou skupinou u žen kategorie 71-80 let (tab.17, graf č. 11).

Četnost výdeje léčivých přípravků z pohledu spotřeby definovaných denních dávek shrnuje tabulka č. 19.

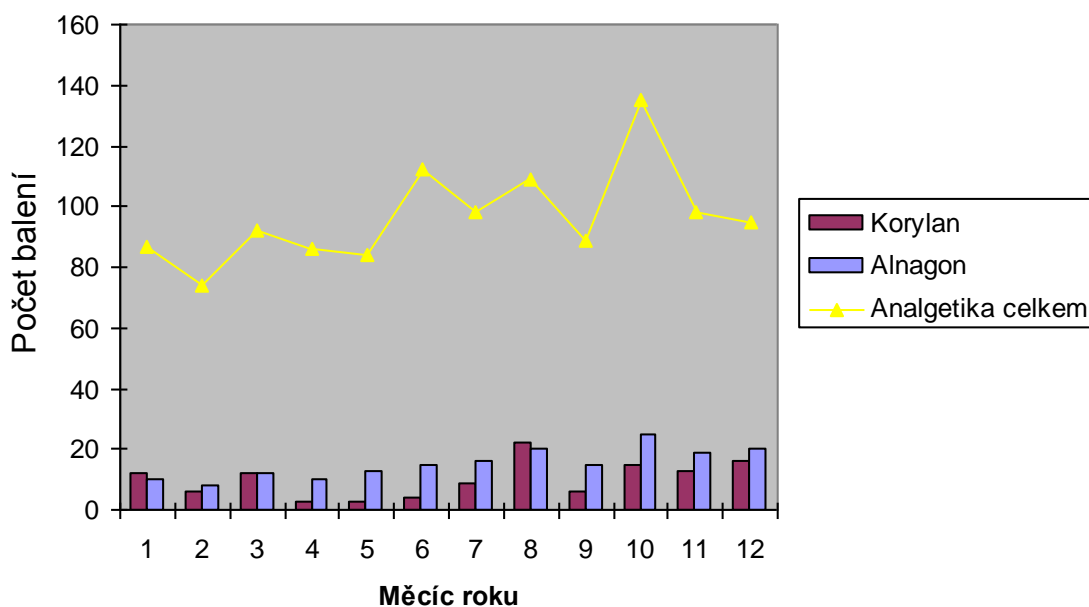
Tabulka č.19: Přehled spotřeby jednotlivých přípravků v hodnotách DDD (zdroj AISLP)

	Léčivý přípravek	muži	DDD	ženy	DDD	Celkem	
						m+ž	DDD
ANALGETIKA	ALNAGON	29	-	92	-	121	-
	KORYLAN	63	-	120	-	183	-
	MABRON	1	3,33	14	126,66	15	130
	NOAX UNO	2	40	9	186,66	11	226,7
	PROTRADON	13	38,32	7	18,32	20	56,6
	TRALGIT	110	716,49	222	1229,47	332	1946
	TRAMABENE	17	186,66	35	334,99	52	521,65
	TRAMAL	115	554,7	227	1007,14	342	1561,8
	ZALDIAR	28	-	85	-	113	-
BENZODIAZEPINY	ANSILAN	16	200	17	212,5	33	412,5
	DEFOBIN	29	290	106	1060	135	1350
	DIAZEPAM	130	3345	451	11655	581	15000
	DORMICUM	17	130	119	695	136	825
	ELENIUM	3	20	12	79,92	15	99,92
	FRONTIN	16	312,5	22	375	38	687,5
	LEXAURIN	97	643,5	332	2106	429	2749,5
	NEUROL	108	1290	365	3255	473	4545
	OXAZEPAM	10	40	147	588	157	628
	XANAX			1	15	1	15
HYPNOTIKA	EANOX	1	10	10	190	11	200
	HYPNOGEN	118	1775	215	3724	333	5499
	STILNOX	80	1400	190	3340	270	4740
	ZOLPIDEM- RATIO.	21	390	15	280	36	670
	ZOLSANA	2	20			2	20

Graf č. 12 Porovnání preskripce analgetik u mužů a u žen v průběhu roku 2006



Graf č. 13 Porovnání výdeje vybraných analgetik v průběhu 12 měsíců roku 2006

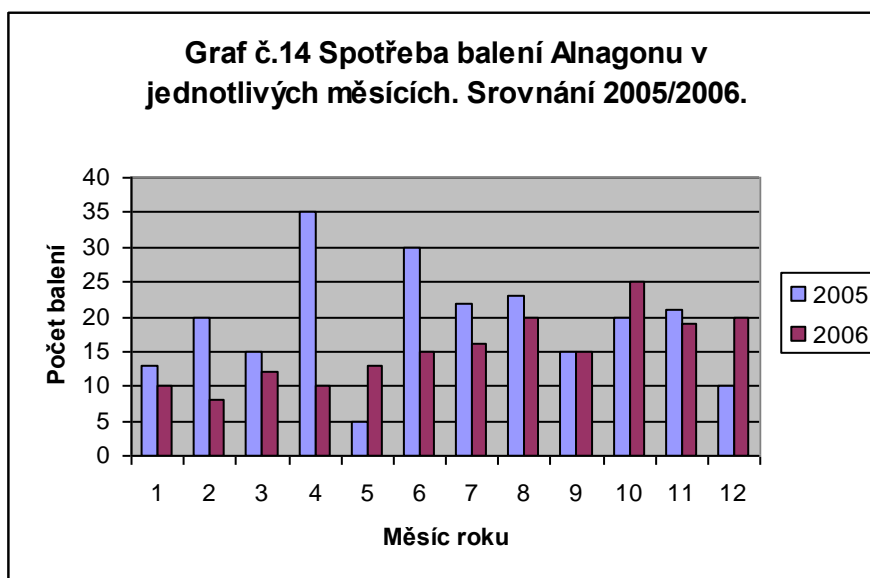


Z grafů č. 12 a 13 lze vyčíst jak nárůst spotřeby analgetik v podzimních měsících, obzvláště ve skupině žen v měsíci říjnu, tak i mírný vzestup spotřeby analgetických směsí v druhé polovině roku.

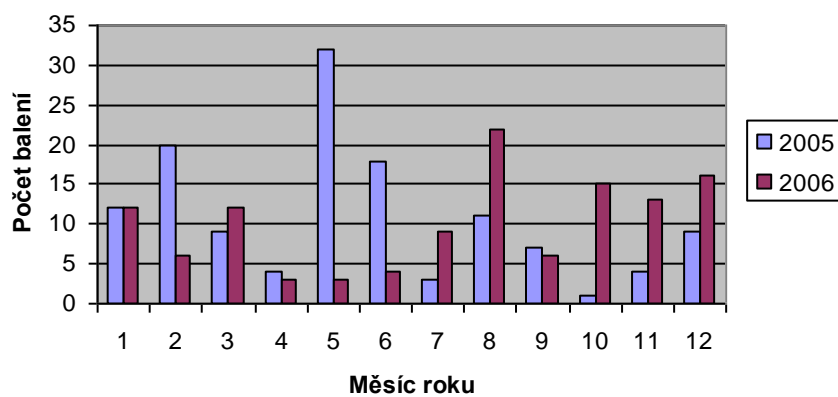
Tabulka č.20 a z ní vycházející grafy č. 14 a 15 srovnávají spotřebu analgetických směsí Alanagonu a Korylanu v jednotlivých měsících roku 2005 s rokem 2006. Z grafu je zřejmé, že Alnagon byl v roce 2006 předepisován méně často. Preskripce Korylanu v druhé polovině roku 2006 výrazně převyšovala jeho spotřebu v r. 2005.

Tab.č.20 Počet vydaných balení Alnagonu a Korylanu v letech 2005 a 2006

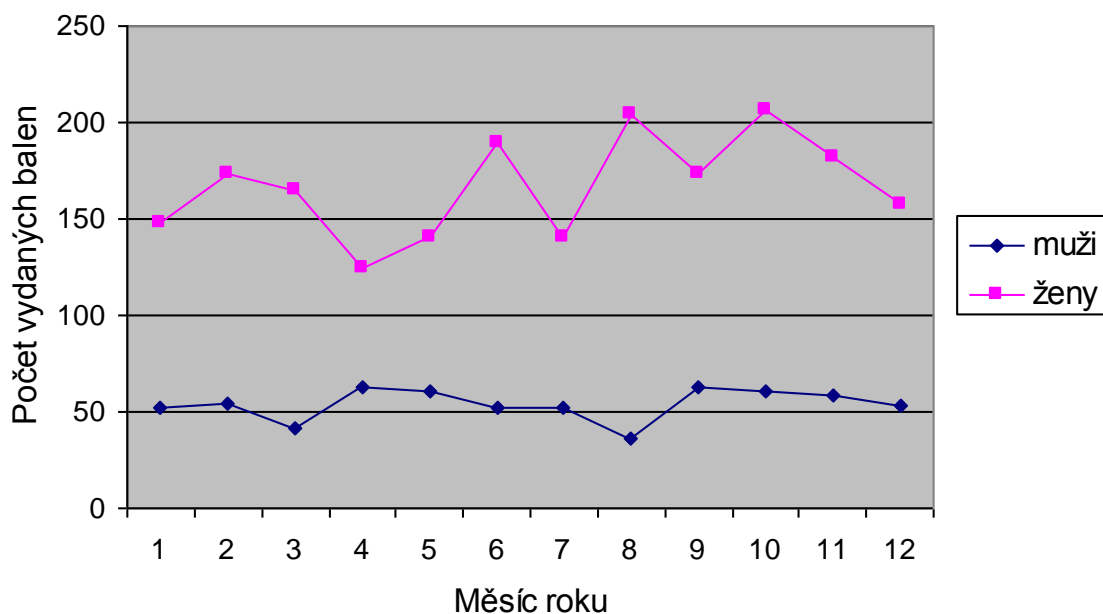
Léčivý přípravek		Měsíc roku 2005											
		1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.
Alnagon	2005	13	20	15	35	5	30	22	23	15	20	21	10
	2006	10	8	12	10	13	15	16	20	15	25	19	20
Korylan	2005	12	20	9	4	32	18	3	11	7	1	4	9
	2006	12	6	12	3	3	4	9	22	6	15	13	16



Graf č.15 Spotřeba Korylanu v jednotlivých měsících. Srovnání 2005/2006.



Graf č.16 Počet expedovaných balení LP ze skupiny hypnosedativ v průběhu 12 měsíců roku 2006



Rovněž u lékových skupin benzodiazepinů a nebenzodiazepinových analgetik nebyly zaznamenány v průběhu roku 2006 markantnější rozdíly v předepisování LP. K mírnému nárůstu došlo opět v podzimních měsících, u mužů v září, u žen v měsíci říjnu (graf č.16).

Dále byla u přípravků ze skupiny benzodiazepinů a nebenzodiazepinových hypnotik hodnocena délka užívání LP. Za kritérium bylo vzato užívání benzodiazepinových preparátů po dobu delší než 4 týdny (tab. č. 21).

Tab.č.21 Výdej LP k možnému užívání delšímu než 4 týdny

(* přípravky u nichž byla hodnocena data od července 2006 – prosince 2006)

Léčivý přípravek	Počet balení		Počet pacientů		LP užívané pacienti déle než 4 týdny			
					Počet balení	Počet pac.	% počtu balení	% pacientů
BENZODIAZEPINY	ANSILAN	m	16	4				
		ž	17	10	7	2	6,0	14,2
	DEFOBIN	m	29	16	14	3	10,3	5,2
		ž	106	42	43	8	31,9	13,8
	DIAZEPAM 5	m	37	15				
		ž	125	37	33	5	20,4	9,6
	DIAZEPAM 10	m	93	24	17	4	4,1	5,1
		ž	326	54	35	4	8,4	5,1
	DORMICUM 7,5*	m	7	2	5	1	7,0	10,0
		ž	64	8	12	1	16,9	10,0
	DORMICUM 15*	m	6	3	4	1	23,5	16,7
		ž	11	3	6	1	35,3	16,7
	ELENIUM	m	3	2				
		ž	12	5	9	2	60,0	28,6
	FRONTIN 0,25 ã 30	m	5	5				
		ž	10	6	4	1	26,7	9,0
	FRONTIN 0,25 ã 100	m	11	4	6	1	26,1	10,0
		ž	12	6	8	2	34,8	20,0
LEXAURIN 1,5	m	51	34					
	ž	196	98	89	19	36,0	14,4	
LEXAURIN 3	m	46	18	35	8	19,2	10,0	
	ž	136	62	64	12	35,2	15,0	
NEUROL 0,25	m	84	46	21	1	5,1	0,47	
	ž	326	168	91	3	22,2	1,4	
NEUROL 0,5	m	4	3					
	ž	24	8	16	2	57,1	18,2	
NEUROL 1,0	m	20	2					
	ž	15	8					

Léčivý přípravek	Počet balení		Počet pacientů		LP užívané pacienty déle než 4 týdny				
					Počet balení	Počet pac.	% počtu balení	% pacientů	
NEBENZODIAZEPINOVÁ HYPNOTIKA	EANOX ā 10	10	m	1	1				
			ž	9	3	5	1	50,0	25,0
	EANOX ā 100	1	m						
			ž	1	1	1	1	100,0	100,0
	HYPNOGEN ā 7*	14	m	8	3	6	1	42,9	12,5
			ž	6	5				
	HYPNOGEN ā 15*	172	m	57	16	47	8	27,3	12,5
			ž	115	48	49	12	28,5	18,7
	HYPNOGEN ā 100*	7	m	1	1	1	1	14,3	14,3
			ž	6	6	4	4	57,1	57,1
	STILNOX ā 10*	49	m	14	13				
			ž	35	30				
	STILNOX ā 20*	141	m	43	15	21	3	14,9	4,2
			ž	98	56	31	10	22,0	14,1
ZOLPIDEM-R. ā 10*	2	m							
		ž	2	2					
ZOLPIDEM-R. ā 20*	9	m	3	2					
		ž	6	3	6	3	66,7	60,0	

Z tabulky č.21 je patrné, že ze souboru všech LP ze skupiny benzodiazepinů, o nichž byla dostupná všechna potřebná data (1792 balení LP), 29,1% (521 balení) mohlo být užíváno pacienty po dobu delší než 4 týdny. Z celého počtu pacientů zařazených do tohoto sledování (693), si 10,8% vyzvedlo v lékárně léčivé přípravky s takovou četností nebo v takovém počtu balení, že jimi mohly být užívány po dobu delší než zmiňovaných 4 týdnů.

Takřka v 83% těchto pacientů se jednalo o ženy, které užívaly 80% všech LP užívaných po dobu delší 4 týdnů.

Jen pro srovnání byla stejným způsobem hodnocena rovněž nebenzodiazepinová hypnotika.

Z celkového počtu hodnocených balení(405 balení) bylo po dobu delší než 4 týdny užíváno 42% balení 22% pacientů, užívajících hypnotika. Z toho v 56% se jednalo o užívání ženami, které ale představovaly jen 6,4 % všech pacientů užívajících hypnotika a zařazených do tohoto srovnání.

IV. DISKUSE

Spotřeba léků v ČR obecně je vysoká. Podle údajů Ústavu zdravotnických informací a statistiky léky předepsané lékařem v roce 2001 užívalo 41 % mužů a 48 % žen (bez antikoncepce). Léky bez předpisu si kupuje 33 % mužů a 44 % žen.¹⁶¹

1. a 2. místo celkově ve spotřebovaných baleních v ČR již po několik let obsazují analgetika a NSA. V roce 2001 se v ČR spotřebovalo 38.99 miliónů balení analgetik a 18.75 miliónů balení NSA. Na pátém místě se umístila psycholeptika (antipsychotika, anxiolytika, hypnotika a sedativa) s 13,69 mil. spotřebovaných balení.¹⁶² Ani v roce 2006 se pořadí indikačních skupin nezměnilo, došlo však k poklesu počtu spotřebovaných balení: analgetika 32,64 mil a psycholeptika 12,08 mil. balení.¹⁶³ Příčinou může být výrazné zpřísnění finančních limitů, které lékařům významně omezily výdaje na předpis léků, v r. 2006. Lékaři tedy více než kdy předtím do svého rozhodování o předpisu léku začlenili i faktor ceny.¹⁶⁴ Trh s léky ve finančním vyjádření klesl o půl procenta¹⁶⁵ světové prodeje naopak o pět procent stouply.¹⁶⁶

Přesto po zavedení přísných lékových limitů v ČR spotřeba těchto léků příliš neklesla. Svůj podíl na tom mají i pacienti, kteří si NSA sami kupují nebo svá „osvědčená“ NSA od lékaře přímo vyžadují.¹⁶⁷

Ze seznamů nejčastěji předepisovaných léčivých přípravků (tab. č.22) je zřejmá obliba benzodiazepinů, obzvláště alprazolamu a diazepamu. V USA je také vysoká spotřeba nebenzodiazepinového hypnotika Ambien (zolpidem) - 21. pozice nejčastěji předepisovaných přípravků v USA v r. 2006.

Opioidní analgetikum tramadol byl 29. nejčastěji předepisovaným léčivým přípravkem v ČR v r. 2001. V americké populaci se v r. 2006 tramadol samotný umístil na 52. pozici a kombinace paracetamol-kodein v USA na oblibě ještě nabývá, v r. 2003 se umístila na 54. místě a v r. 2006 již na 43. pozici.

U nás i v USA byl nejčastěji předepisovaným benzodiazepinem právě alprazolam.⁴ Podle studie ADHOC byl předepsán ve skupině starších pacientů 1/3 uživatelů benzodiazepinů.²⁶ Jak potvrzují některé studie, je tato látka z hlediska návykovosti nejvíce problematická, především z pohledu intenzity

a trvání. Alprazolam zaujímá zvláštní místo mezi anxiolytiky, protože vykazuje i mírný agonistický účinek na serotoninových receptorech, a je tedy účinný ve vysokých dávkách i při terapii panické úzkostné poruchy a u depresí (2 - 6 mg/denně). To osvětluje jeho oblibu také v rámci nelegálního užívání.^{4; 168}

Diazepam, který je nevhodný ve stáří pro velmi dlouhý poločas a časté polékové reakce, byl předepsán 21,2 % starších pacientů.²⁶

Tab. č.22: Nejčastěji předepisované léčivé přípravky

TOP 100 léků na předpis- ČR. Rok 2001. ¹⁶⁹	TOP 200 léků na předpis – USA. Rok 2003. ¹⁷⁰	TOP 300 léků na předpis-USA. Rok 2006. ¹⁷¹
22. Neuro 0,25	1. hydrocodon	1. <i>Hydrocodon/acetaminophen</i>
29. Tramal	11. alprazolam	9. Alprazolam
38. Oxazepam	24. <i>zolpidem</i>	21. <i>Ambien</i>
44. Lexaurin	37. <i>lorazepam</i>	29. <i>Lorazepam</i>
56. Diazepam10	38. <i>clonazepam</i>	31. Oxycodon/ acetaminophen
84. Defobin	54. <i>acetaminophen/kodein</i>	39. <i>Clonazepam</i>
85. Diazepam 5	85. <i>oxycodon</i>	43. <i>Acetaminophen/ kodein</i>
	117. diazepam	52. Tramadol
	123. <i>tramadol/acetaminophen</i>	61. Diazepam
	140. <i>temazepam</i>	104. <i>Temazepam</i>
		143. Promethazin/ kodein
		148. <i>Oxycodon</i>
		167. <i>Oxycontin</i>
		199. <i>Tramadol/acetaminophen</i>
		270. <i>Hydrocodon/ ibuprofen</i>

Terapeutické užívání léčivých přípravků jde vždy ruku v ruce s jejich zneužíváním a odráží i pokrok vědy, jak dokládá řada retrospektivních studií intoxikací, ať už úmyslných či nikoli.¹⁷² Sledovat změny v úmyslných otravách je důležité z hlediska schopnosti monitorovat účinky preventivních opatření a zkoumat nové trendy v užívání drog. Jsou-li však ve vztahu k některým látkám provedeny větší restrikce, je zřejmé, že na základě jejich nižší dostupnosti dojde ke zneužívání nových, možná ještě toxičtějších látek.¹⁷³ Z českých celostátních statistických údajů vyplývá, že nárůst spotřeby hypnotik od roku 1993 do roku 2000 byl velmi výrazný, přibližně trojnásobný. Odhaduje se, že ve vyspělých zemích je pravidelně užívá okolo 10 % populace.

Největším uživatelem (spotřebitelem) BZD je Evropa, a to dokonce i 3x vyšším než USA.⁴ Benzodiazepiny byly v roce 2002 třetí nejčastěji užívanou drogou (22%) ve Velké Británii.¹⁷⁴ V Německu nadužívá BZD 25% osob starších 60 let.

Zneužívání a závislost na lécích vázaných na lékařský předpis je narůstajícím problémem především mezi staršími lidmi.⁴ 30% všech spotřebovaných léčiv v USA spotřebuje 12% populace – osoby starší 65 let.¹⁷⁵ Psychoaktivní látky s návykovým potenciálem jsou užívány minimálně jedním ze čtyř starších dospělých v USA a toto nadužívání narůstá se stárnutím populace.¹⁷⁶ 3% osob starších 65 let v USA užívají léky z jiných než léčebných důvodů. Ženy představují až 70% z nich. 8% z nich nadužívá sedativa.²⁷

Také z podrobnějšího popisu uživatelů, kteří využívali služeb ambulantních pracovišť ČR v r. 2002 plyne, že častějšími užívatelkami léků jsou ženy. Z celkového podílu pacientů ambulantních zařízení v ČR v roce 2003 tvořily ženy necelých 31 % všech uživatelů. Mezi uživateli sedativ a hypnotik ženy představovaly 61,6%.¹¹³ Podobné výsledky uvádí také USA. Ve skupině závislých na trankvilizérech představují ženy 50%, 51% u sedativ. Ovšem představují pouze 30% všech závislých.⁷² Vyšší prevalenci užití léků bez lékařského předpisu vykazují v řadě studií již dívky.^{113; 177; 178}

Ženy v USA 1,43x častěji než muži zneužívají léky a 1,49x častěji se na nich stávají závislými.²⁴ V ČR si ženy častěji kupují léky proti bolesti a léků na spaní spotřebují dokonce třikrát více než muži.¹⁶¹

Faktory, které mohou hrát roli ve vzniku lékové závislosti u starších žen:

- sociální izolovanost;
- nižší úroveň vzdělání;
- horší zdravotní stav;
- současné poruchy chování nebo v minulosti;
- nižší ekonomické a sociální zázemí.²⁴

Ženy mají také vyšší pravděpodobnost, že budou vystaveny působení léků - mají větší sklon vyhledávat lékařskou péči a potřebu se léčit než muži.¹⁷⁹ Z biologického hlediska jsou deteminovány hormonálními změnami v průběhu života - zvýšenou vnímavostí mozku k určitým podnětům.^{24; 180}

Dispozičním faktorem je tedy emoční labilita a zřejmě i častější příležitosti pro první kontakt s drogou při bolestech (cefalea, menstruační obtíže).⁶² Také ženy s poruchami příjmu potravy jsou náchylnější ke zneužívání léků.¹⁸¹ Zanedbatelný není ani fakt často velkého pracovního vytížení žen („druhá směna“ v domácnosti).⁶²

K potřebě úniku od reality pomocí psychoaktivních látek vede často nějaký traumatizující prožitek. Vyšší konzum alkoholu u žen častěji navazuje na zátěžové životní události a zdá se, že u žen je i vyšší výskyt depresí a úzkostných stavů. Žena pod vlivem alkoholu nebo drog je častěji vystavena násilí a sexuálně zneužita. Rizikové pití alkoholu nebo abúzus farmak může také na takovou traumatizující událost nasedat. Ženy poměrně často kombinují alkohol se sedativy/hypnotiky a analgetiky. Dalším příkladem je syndrom prázdného hnízda (pocity osamělosti u žen, jejichž dospívající nebo dospělé děti se odpoutávají od rodiny).^{182; 183}

Důvodem může být též zdánlivá větší společenská přijatelnost užívání léků pro ženy v porovnání s alkoholem, který převažuje u mužů.⁶²

Nejnovější poznatky naznačují existenci vlivu zavedených stereotypů utvářejících ženy a muže, které mohou být jednou z příčin vzniku závislého chování. Menší míra využívání odborné pomoci u žen je patrně ovlivněna i vnímáním jejich postavení a sociální role ve společnosti, na něž je pohlíženo „tradiční“ optikou povinností žen jako (budoucích) matek a strážkyň rodinného krbu. V této souvislosti se hovoří o fenoménu tzv. dvojí deviace. Její první úrovní, společnou mužům i ženám, je odsuzování uživatelů drog ze strany

společnosti. Ženy ale mohou být více než muži odsuzovány i v případě nestřídmého pití alkoholu na veřejnosti. Druhou úrovní zmíněné deviace je odsouzení žen užívajících návykové látky za to, že selhaly ve své „tradiční“ roli, jež byla zmíněna výše. Patrně i proto bývají ženy – uživatelky návykových látek společností vnímány jako horší, deviantnější či málo „ženské“.¹⁷⁹

Z celkového podílu pacientů ambulantních zařízení v ČR v roce 2003 představovali uživatelé sedativ/hypnotik 16%.¹¹³ V Maďarsku to bylo 39,5% pacientů a sedativa/hypnotika se tak stala nejčastěji užívanými legálními látkami.¹⁸⁴ Počet pacientů žádajících léčbu závislosti na benzodiazepinech (nejčastěji na alprazolamu) se zvýšil také ve Španělsku.¹⁸⁵ Počet osob přijatých pro léčbu závislosti na BZD v USA se od r.1994 do r.2004 zdvojnásobil (0,4%).²²

Analýza dat získaných přímým dotazováním 43 093 dospělých z National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (USA) za rok 2001 a 2002 zjistila celoživotní prevalenci neterapeutického užívání trankvilizérů 3,4% a opioidů 4,7%.¹⁸⁶

Zneužití léku v uplynulém roce uvádí 4% americké populace, z toho 2,4% opioidy a 1,5% trankvilizéry.

Podle statistik je 0,6- 0,9% am. populace závislá na lécích. Závislost je uváděna u opioidů 0,2-0,6%, u trankvilizérů 0,2%.²⁴

Užívání sedativ a hypnotik (případně v kombinaci s alkoholem) je nejrozšířenější ve věkové skupině 30 - 39 let.^{113; 187; 188}

Ovšem 43% uživatelů léků na předpis z jiných než léčebných účelů spadalo v USA v r. 2002 do věkové kategorie 12 - 25 let.¹⁸⁹ V rámci studie ESPAD 1999 v České republice uvedlo zkušenosti se zneužíváním léků téměř 18% studentů¹⁹⁰ oproti 7% evropského průměru.¹⁹¹

Jak ukázala Zpráva o stavu ve věcech drog v ČR v roce 2003, je mezi 15 – 16 letými vysoká prevalence užití sedativ (11,1%).¹¹³

Naproti tomu v Itálii došlo od roku 1999 k poklesu počtu mladých lidí udávajících celoživotní prevalenci sedativ nebo trankvilizérů z 7,4% na 6,0% v roce 2002. Také se snížil počet dotazovaných uvádějících užívání alkoholu spolu s léky z 3,9% v roce 1999 na 2,4 % v r. 2002.¹⁹² Podobně tomu bylo v r. 2003 také v USA. Průzkum sledující prevalenci užití trankvilizérů zaznamenal pokles spotřeby těchto léků mezi staršími studenty ze 7,7 % v roce

2002 na 6,7 % v roce 2003.¹⁹³ Ale v r.2005 uvádělo 17,5% středoškoláků, že užívalo léky s návykovým potenciálem jak z terapeutických, tak neterapeutických důvodů a 3,3% uvedlo pouze neterapeutické užívání.¹⁹⁴ A podle National Survey on Drug Use and Health in the United States, 11% osob ve věku 12-17 uvedlo v r.2005 celoživotní prevalenci nelékařského užití analgetik.¹⁹⁵ Mezi studenty se pravděpodobnost neterapeutického užívání analgetik zvyšuje při jejich preskripci až 10x.¹⁹⁶ Zneužívání preparátů s obsahem oxycodonu vzrostlo od r 2002-2005 o 40%.

Postupný nárůst zneužívání sedativ (včetně barbiturátů), trankvilizérů a narkotik nad heroinem mezi celou populací vedla k tomu, že léková závislost je hned v pořadí za marihuanou.¹⁹⁵

V roce 2006 již další nárůst zneužívání léků nebyl zjištěn, jeho prevalence v populaci však zůstává vysoká.¹⁹⁷ A mezi osobami užívajícími léky z neterapeutických důvodů je častější také užívání nelegálních drog.^{194; 198; 199}

Varující je především fakt, že mladí lidé nepovažují léky za nebezpečné. 11,6% českých studentů uvedlo zneužívání léků za neškodné nebo málo škodlivé.²⁰ Studie Drug-Free America v r. 2005 zjistila, že 40% dětí od 7. do 12. stupně považuje léky za mnohem bezpečnější než ilegální drogy. 31% z nich nevidělo nic špatného na občasném užití těchto látek a 29% se domnívalo, že tyto látky nejsou návykové.²¹

Jako nejčastěji zneužívané léky mezi mladými lidmi v USA jsou hlášeny alprazolam (Xanax), diazepam (Valium), clonazepam a z analgetik oxycodon, hydrokodon, metadon a kodein. Ten je nejčastěji zneužíván ve formě antitusických sirupů.^{22; 198; 200}

V r. 2003 přiznalo v USA celoživotní prevalenci užití kodeinu z neterapeutických důvodů 6,985 tisíc osob starších 12ti let.¹⁷⁵

Časté je rizikové kombinování látek (np.s alkoholem) k dosažení výraznějšího účinku a to přibližně u 50 % uživatelů sedativ/hypnotik. Polovina z nich ještě stupňuje kombinované užívání o další látky z této skupiny.^{22; 113}

Kombinované užívání navíc zvyšuje mortalitu (často se jedná o kombinaci paracetamol- opiát).^{143; 201; 202; 203} Průzkumy z různých zemí naznačují, že léky jsou příčinou přibližně 70% fatálních intoxikací.²⁰⁴

Studie provedená v Londýně zjistila, že 70% látek užitých k úmyslné intoxikaci představovala OTC analgetika, malé trankvilizéry a antidepresiva.

Více fatálních zakončení měly intoxikace kombinací více látek a kombinovanými LP - paracetamol+opiát.^{202; 205} 44% fatálních intoxikací látkově závislých ve Finsku (1997) způsobila kombinace kodein-propoxyfen.²⁰⁶ Ve švédské analýze fatálních intoxikací klasifikovaných jako sebevraždy připadalo na každý případ v průměru 3,8 látky. V případě nehod se jednalo o 4,1 látky.¹⁷³

Ve Švédsku byla v letech 1991-1995 uskutečněna studie, která se snažila postihnout, které látky si mladí lidé (starší 18 let) volí k úmyslné intoxikaci. 61% užilo analgetika – ve 45% se jednalo o paracetamol. 36% požilo psychotropní látky: ve 42% případů se jednalo o benzodiazepiny. 15% užilo látky v kombinaci s alkoholem.²⁰⁷ V analýze fatálních intoxikací ve Švédsku (1992-2002) byl 3. nejčastěji stanovenou látkou přítomnou v toxických koncentracích paracetamol, 4. diazepam, 5. 7 - amino – flunitrazepam, 6. morfin, 7. kodein, 9. 7 - amino – nitrazepam, 11. zopiklon, 20. zolpidem, 21. oxazepam, 22. alprazolam, 24. tramadol, 36. 7 - amino – clonazepam.

V případech sebevražd byl častěji detekován zolpidem, alprazolam, zejména v toxických koncentracích. U nehod, které byly po 10 letech sledování (v r.2002) 3,5x četnější, byla nejčastěji zjištěna přítomnost alprazolamu. V neobjasněných případech byl častěji přítomný kodein.¹⁷³

Intoxikaci léky si často volí jako prostředek sebevraždy obyvatelé skandinávských měst.²⁰⁸ V Norsku 26% plánovaných pokusů o sebevraždu bylo provedeno za použití léků na předpis, v Dánsku 30%.¹⁷³

V Alabamě, USA, v 90. letech lékům představovaly příčinu 2/3 úmyslných intoxikací OPL.²⁰⁹ BZD jsou nejčastější příčinou úmyslných intoxikací starších osob ve Velké Británii – hned po paracetamolu.²⁰⁵

U látkově závislých jsou často fatální kombinace více látek, np. 2/3 intoxikací heroinem bylo v kombinaci s BZD v Dánsku (1989-1991).²¹⁰

V porovnání s předchozími lety došlo také v ČR k jednoznačnému nárůstu počtu úmrtí spojených s psychotropními léčivými. V roce 2001 byla předávkování léky příčinou 50% úmrtí zapříčiněných intoxikací.²¹³ V r. 2002 necelých 63%¹⁹⁰ a v r. 2003 představovala úmrtí na předávkování léčivými 75 % všech úmrtí v důsledku intoxikace OPL. Průměrný věk předávkovaných léčivými je

49,6 let, což je o téměř 20 let více, než v případě předávkování ilegálními drogami.^{173; 211}

Z celkového počtu předávkování psychotropními léky 55% představovaly BZD vč. flunitrazepamu.¹¹³ Velmi často se jednalo o kombinaci s alkoholem. Nejvíce úmrtí v této kategorii je třeba připsat léku Rohypnol.²¹¹

Při porovnání vývoje smrtelných předávkování v letech 1998 - 2003 se výrazně zvýšil počet případů způsobených BZD, a to z 41 případů v roce 1998 na 91 v roce 2003.¹¹³ K nejčastěji identifikovaným látkám ze skupiny BZD patří v ČR diazepam.²²⁵ Podobně tomu bylo v 90. letech v Dánsku.¹⁸⁸

Počet úmrtí v důsledku intoxikace diazepamem vzrostl ve Skotsku z 47% úmrtí v roce 2001 na 56 % v následující roce. V období 1996 - 2001 vzrostl počet případů, u nichž byl zmiňován 2,5krát. Často byl identifikován také temazepam. Z neopiátového typu drog byly nejčastěji zmiňovány antidepresiva a paracetamol, ať už samotný nebo jako součást kombinovaných analgetik.¹⁴³

Podle National Forensic Laboratory Information System představovala narkotická analgetika a BZD v USA mezi lety 2001-2005 5% všech úmrtí ve spojitosti s drogami. V r. 2005 představoval alprazolam, hydrokodon a oxykodon 63% všech případů. Četnost výskytu alprazolamu vzrostla v tomto období o 75%, klonazepam se takřka zdvojnásobil a diazepam byl stanovován o 20% častěji.²²

V roce 2003 bylo mezi zemřelými účastníky dopravních nehod v ČR 32% stanovení přítomnosti některé z OPL zjištěna kombinace s alkoholem.²¹²

V České republice uvádí častější konzumaci alkoholu spolu s léky 14% studentů, oproti 8% v jiných evropských zemích.¹⁹¹ Z 11,4% studentů, kteří uvedli kombinování léků s alkoholem v Maďarsku, ¼ tak učinila před dosažením 14. roku věku.¹⁸⁴ Studie ESPAD z roku 1999 ve Finsku ukázala, že ¾ 15 - 16letých, kteří zneužívali hypnotika a sedativa, zkoušeli také míchání alkoholu s tabletami.¹⁴³

Kombinace alkoholu s LP se sedativním účinkem zvyšuje mortalitu, přičemž látky jsou post mortem často stanoveny v koncentracích nižších než toxických.

BZD byly přítomny v 53% fatálních intoxikací ve Finsku (1995-2006). V průměru byla posmrtná koncentrace alkoholu v krvi 3,3‰, v případech kombinace s temazepamem nebo zopiclonem to bylo 2,5-2,7‰.^{212; 207; 213}

Ačkoli mezi lety 2001 a 2003 byl v ČR zaznamenán sestupný trend nefatálních intoxikací drogami, v roce 2003 vzrostl počet intoxikací benzodiazepiny, a to z 11,6% v r.2001 na 17,8% v r.2003.¹¹³

Ve Španělsku byla hypnotika nebo sedativa uváděna u 32% hospitalizací v roce 2001, nejčastěji se jednalo o alprazolam, clorazepát a lorazepam.¹⁸⁵

Podle DAWN bylo v USA v r. 2004 bezodkladně ošetřeno 1,3 mil. případů v souvislosti se zneužíváním látek, z toho skoro půl milionu představovaly léky. Především se jednalo o kombinované užívání (57% případů, v nichž figurovaly BZD, z toho 29% v kombinaci s alkoholem). Nejčastěji se jednalo o alprazolam a klonazepam.²² Mezi lety 1995-2002 vzrostlo využití bezodkladné péče pro intoxikaci BZD o 38%. V případě alprazolamu se jednalo o 62% nárůst, u klonazepamu o 33%.²⁰⁰ A takřka trojnásobně u narkotických analgetik.¹⁹³

Počet případů zahrnujících diazepam, lorazepam a temazepam byl v těchto letech stabilní, zatímco počet případů způsobených chlórdiazepoxidem klesl o 74%. Na 78 % všech případů způsobených užitím benzodiazepinů se podílelo 2 a více látek. Benzodiazepiny byly nejčastěji kombinovány s alkoholem, nelegálními drogami (marihuanou) a opioidními analgetiky.²¹⁴

Podle australské studie z r. 2004 je alprazolam zjevně mnohem toxičtější než ostatní benzodiazepiny. Je rovněž zaznamenán nárůst jeho předepisování (z 0,13 milionu v r.1992 na 0,41 mil. v r. 2001), v 85% preskripce pacientům s panickou poruchou, úzkostí, depresí nebo smíšenou úzkostí/depresí, tedy skupinám s rizikem úmyslné intoxikace.²¹⁵

Temazepam je v UK 6.látkou v pořadí látek nejčastěji způsobujících úmrtí. Další studie prokázala, že oxazepam působí menší a temazepam větší sedaci než ostatní benzodiazepiny, včetně případů s potenciální koingescí etanolu. Příčina může spočívat v tom, že temazepam je absorbován mnohem rychleji a naopak oxazepam mnohem pomaleji než ostatní BZD.

Flurazepam má nejvyšší index fatální toxicity ze všech BZD. Při předávkování je mnohem sedativnější než diazepam a chlórdiazepoxid.²¹⁶

Faktorem, který usnadňuje zneužití léků s návykovým potenciálem, zejména benzodiazepinů a analgetických kombinací, je jejich relativní

dostupnost, která narůstá ve spojitosti s rostoucím užíváním internetu jako celosvětového drogového trhu.^{217; 195}

Takřka 31% dotazovaných 16 – letých studentů v ČR v r. 2003 považovalo za velmi nebo celkem snadné sehnat léky na uklidnění/sedativa.¹¹³

Studenti uvádějí, že léky užívají jak k dosažení stavu „high“, tak i k samoléčbě (především úzkosti) a bolesti.²¹⁸

Američtí studenti 12-17 let v r. 2005 uvádějí totéž: 6% dotazovaných získalo preskripční analgetika od kamarádů, 17% od lékaře, 4% je koupili od dealerů a 1% na internetu.²²

Od vrstevníků získávají léky i američtí vysokoškoláci. Tato skupina zároveň uváděla častější užívání alkoholu a jiných drog než ti, kteří léky nezneužívali nebo je získali od rodiny.²¹⁹ A právě rodina je velmi častým zdrojem léků.²¹⁸

V roce 2003 uvedlo rodinu jako zdroj léků pro neterapeutické užívání přibližně 30% studentů ve věku 9-18 let.^{198; 199; 178}, v r.2005 62% dotazovaných studentů od kamarádů získává léky asi 16%, 13% od prodejců.^{21; 199; 178}

V emailové studii zahrnující studenty ve věku 9-18 let, 20% dívek a 13% chlapců uvedlo půjčení a/nebo dělení se o léky na předpis v průběhu jejich života. Z toho 16% dívek uvedlo, že si od někoho půjčilo předpis a 15% se podělilo o svůj lék.¹⁷⁸

Nedávná studie OSN 185 internetových lékáren v jedné z členských zemí odhalila, že 84% z nich prodává BZD, 68% opioidy, 8% stimulanty a 1% barbituráty. 89% internetových lékáren nepožaduje lékařský předpis a 8% z nich akceptuje recept zasláný faxem (umožňují tak zákazníkům jednoduše užít falešný recept nebo získat lék na jeden předpis z více lékáren). Pouze 3% internetových lékáren uvádělo, že před vydáním LP požadují lékařský předpis (originál zasláný mailem nebo by kontaktovaly předepisujícího lékaře).

V r. 2003 bylo v jedné členské zemi při sledování poštovních zásilek zjištěno 88% produktů z ilegálního dovozu, látky neregistrované nebo dodávané bez požadovaného receptu (zachyceno bylo 25 z mezinárodně kontrolovaných látek - kodein, diazepam).

Psychotropní látky bývají touto cestou pašovány z Austrálie, Nového Zélandu a Thajska (diazepam). V r 2006 byly v Belgii zachyceny 4 zásilky fenobarbitalu z Demokratické republiky Kongo.

Podle odhadů WHO, přinejmenším 10% návykových látek z celého světa jsou padělky. Přičemž užití některých může být fatální.

V USA bylo zavedena opatření k přerušení tohoto mezinárodního obchodu a v r. 2005 se jim podařilo zachytit 13,5 milionu tablet psychoaktivních látek (kodein, hydrocodon, morfin, oxycodon, alprazolam, diazepam, methylnfenidát), stejně jako tramadol a ketamin, které nejsou v současné době mezinárodně kontrolovány.¹⁹⁵

Podle dalšího výzkumu vyhledávač Google vygeneroval na dotaz „kodein bez předpisu“ ("no prescription codeine") více než 50 % webů, jejichž adresy nabízí přímo nebo nepřímo dodávky opiátových léků bez předpisu. Pětatřicet z nich nabízí rovněž prodej barbiturátů, benzodiazepinů, halucinogenů a některých preskripčních stimulantů. Zhruba polovina takových webů je registrována mimo území Spojených států. Některé z nich slibují bezpečné dodání drog poštou.²²⁰

A naprosto nekontrolovatelný je prodej léků na internetu cestou tzv. „spamů“.²²¹

Řešením tohoto problému může být snad jen celoevropská osvětová kampaň varující před hrozbami padělaných léčiv prodávaných prostřednictvím internetu, a to zveřejňováním informačních článků pro laiky na téma zdravotních rizik užívání padělaných léků s nejasným složením či s obsahem neověřeného množství účinné látky a druhou cestou by pak mělo být vytvoření jakéhosi systému včasné výstrahy pro spotřebitele na základě hlášení o padělaných léčivách od národních a mezinárodních regulátorů – Evropské lékové agentury, ústavů pro kontrolu léčiv apod.²²²

Výše popsaná studie se snažila postihnout preskripci potenciálně návykových léčivých přípravků v poměrně uzavřené komunitě malého města. Lékárna, ve které studie probíhala, je jednou ze dvou lékáren ve městě a léky si zde přicházejí vyzvednout převážně místní obyvatelé a lidé z vesnic v okolí. Zároveň však zásobuje nedaleký Ústav sociální péče a tamějším chovancům byla předepsána také část sledovaných přípravků.

Přesto si jsou výsledky sledování v mnohém podobné s jinými obdobnými studii provedenými u nás i se závěry výzkumů provedených v zahraničí.

Z celkového počtu expedovaných receptů se v 5,5% případů jednalo o výdej některého ze sledovaných přípravků. V 73% případů se jednalo o výdej LP ženám, a to přibližně v poměru 1:2,7.

Přibližně třetinu (31%) všech vydaných sledovaných LP (3839 balení) představovaly léčivé přípravky ze skupiny analgetik (1,82% všech vydaných předpisů). V této skupině byly léky vydávány dvakrát tak často ženám (2,2x). Ženám bylo vydáno také 71% analgetických směsí a 66,5% všech přípravků obsahujících jako jedinou účinnou látku opioid tramadol.

Hypnosedativa představovala výdej 3,64% všech vydaných lékařských předpisů. Ze skupiny benzodiazepinů se jednalo o více než polovinu (52%) výdejů sledovaných přípravků. V 78,6% případů se jednalo o výdej ženám, a to 3,6x častěji než mužům.

Také nebenzodiazepinová hypnotika (17% výdejů) byla takřka dvojnásobně (1,9x) často vydávána ženám.

Ve srovnání s obdobnými studii z r. 2002 byla v Bystřici p. H. spotřeba LP s návykovým potenciálem nižší.

V jedné z prostějovských lékáren, kde si předpis LP s návykovým potenciálem přišlo vyzvednout 8% pacientů (o 45% více než v Bystřici p. H.), přičemž v 5,5% se jednalo o hypnosedativa (o 51% více než v B.p.H.) a 2,5% vydaných předpisů bylo na přípravky ze skupiny analgetik (o 37% více než v B.p.H.). Poměr užívání sledovaných léčiv mezi muži a ženami byl víceméně stejný – v Prostějově na 1 muže, jemuž byl předepsán některý ze sledovaných LP, připadlo 2,5 ženy s předpisem sledovaného LP.²²³

V témže roce byla provedena analýza v jedné z pražských lékáren. Počet receptů na přípravky ze skupiny benzodiazepinových preparátů a novějších nebenzodiazepinových hypnotik představoval 5% všech vydaných receptů.²²⁴

Avšak výsledky si jsou v mnohém blízké se závěry metaanalýzy provedené v roce 2005. Jednalo se o metaanalýzu obdobných studií, které sledovaly výdej léků s návykovým potenciálem ve 13 lékárnách v průběhu let 2001-2004. Výsledkem bylo zjištění, že sledované léky souhrnně byly častěji předepisovány ženám (75 %).

V daných studiích byl sledován jak výdej léků na předpis, tak OTC, takže v průměru bylo vydáno více LP ze skupiny analgetik (31% vs 48%). Nejvyšší zastoupení preskripcí ženám bylo zjištěno u analgetických směsí (80%). Ženám bylo také vydáno 69% opioidů⁴ (v B.p.H. 71% a 66,5%). V metaanalýze Tomkové byly analgetické směsi také z 80 % předepisovány ženám a léky řazené mezi opioidy byl ženám předepisovány z 69 %. Z průzkumů také vyplynulo, že na opioidních analgeticích, jako je kodein, se s větší pravděpodobností stávají závislými ženy, svobodní dospělí a lidé starší 35 let.⁴

Výdej benzodiazepinů představoval rovněž 52% výdeje všech sledovaných léků.⁴ 77% přípravků s BZD bylo vydáno ženám. BZD však byly vydávány ve většině sledovaných lékáren na 4,1 – 6,7 % všech tam podaných receptů.⁴

V analýze Tomkové v jedné z pražských lékáren bylo více než 2/3 benzodiazepinů předepisáno ženám, a to především ve vyšších věkových skupinách (60 let a více).²¹⁷ V Bystřici bylo ženám starším 61 let vydáno pouze 32% přípravků s obsahem BZD.

Nejpočetnější věkovou skupinou, které byly sledované léčivé přípravky v Bystřici p. H. předepisovány, je věková kategorie žen 71-80 let (23,6% žen), mužům byly sledované léčivé přípravky nejvíce předepisovány ve věku 51 - 60 let (33,2% mužů).

Spotřeba analgetik však byla celkově vyšší u osob starších 51 let (nejvíce vydaných balení bylo v kategorii 71-80 let), u hypnosedativ byla zvýšená spotřeba zaznamenána už od věkové kategorie starší 41 let (nejvyšší ve věkové kategorii 51-60 let).

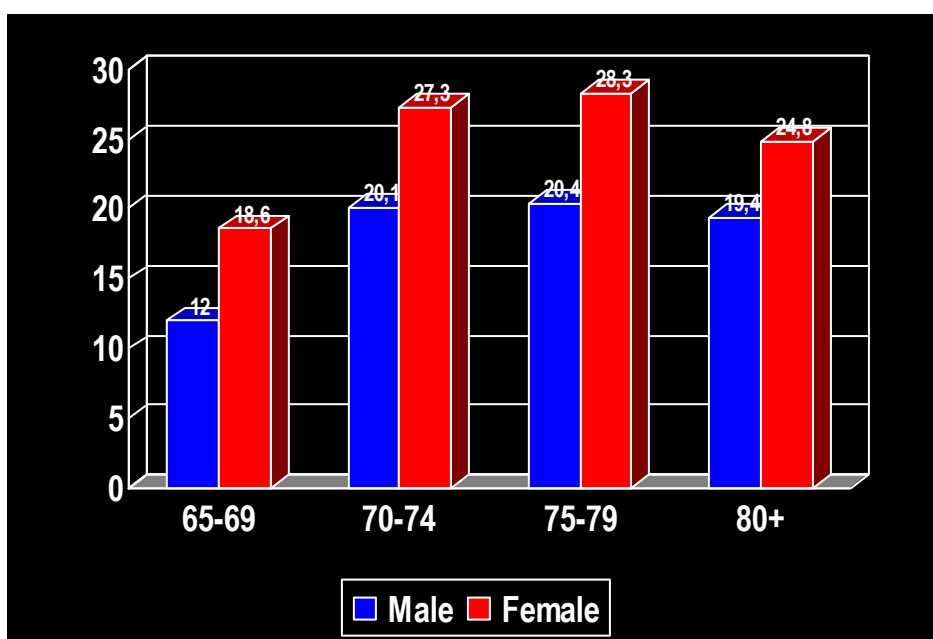
V metaanalýze Tomkové většina preskripcí byla realizována ve věkových skupinách pacientů od 51 – 60 let a 61 – 70 let; léky byly předepisovány většinou starším pacientům nad 51 let (77 %). 70% sledovaných léků vydaných pacientům ve věkové skupině 51-70 let uvádí i výsledky z prostějovské lékárny. Obě studie jsou z roku 2002.

V Bystřici p. H. bylo v r. 2006 nejvíce balení sledovaných léků předepsáno pacientům ve věkové kategorii 51-60 let. Pro srovnání ve věkové

skupině 51-70 let bylo v Bystřici spotřebováno 61% přípravků, tedy méně než ve srovnávaných studiích. Další větší množství sledovaných léčiv totiž bylo předepsáno až ve věkové kategorii 71 - 80 let – 21,5% všech vydaných LP. Tuto skutečnost mohlo zapříčinit stárnutí populace v uplynulých 4 letech.

Celkem bylo osobám starším 51 let vydáno 71,7% sledovaných léčivých přípravků.

Graf č.17: Expozice americké populace léčivým přípravkům s návykovým potenciálem podle věku a pohlaví.²⁴



Největší zastoupení žen je ve věkové skupině 75-79 let, u mužů se příliš neliší v kategoriích 70-74 a 75-79 let.

Při vyhodnocení tří nejčastěji předepisovaných léčivých přípravků se ukázalo, že všechny jsou ze skupiny benzodiazepinů. Nejvíce byl předepisován Diazepam (581 vydaných balení, tj. 15,1%), na druhém místě Neurolog (473 balení, tj. 12,3%) a Lexaurin (429 vydaných balení, tj. 11,2%). Dále oxazepam, chlordiazepoxid a midazolam.

Podobné výsledky nabízejí i srovnávací studie. Zásadní rozdíl spočívá v počtu vydaných balení flunitrazepamu (Rohypnol, tbl.) a nitrazepamu. V r. 2006 již tyto přípravky nebyly na základě preskripčních omezení z r. 2003

dostupné (následovalo ukončení výroby), a tak byla jejich první místa v četnosti preskripce nahrazena jinými přípravky. Spektrum nejčastěji předepisovaných a užívaných látek odráží také pořadí látek nejčastěji zneužívaných. Jak bylo zmíněno výše, ze současně dostupných látek jsou diazepam a alprazolam nejčastěji identifikovány v případech fatálních intoxikací BZD.^{143; 225; 22}

Tab. č.23: Nejčastěji předepisované účinné látky – srovnání.

1998 ²²⁷	2001 ⁶⁸	2002 ²²³	metaanalýza Tomková ⁴	Bystřice p. H. 2006
flunitrazepam	alprazolam	alprazolam	alprazolam	diazepam
nitrazepam	flunitrazepam	bromazepam	flunitrazepam	alprazolam
zolpidem	diazepam	diazepam	diazepam	bromazepam
	oxazepam	flunitrazepam		oxazepam
	bromazepam	nitrazepam		chlordiazepoxid
				midazolam
				medazepam

V analýze Tomkové v pražské lékárně v r. 2002 byl Neurool ze všech sledovaných přípravků předepisován nejčastěji opakovaně stejnému klientovi. Neurool a Defobin byly stejnou měrou expedovány ženám, u mužů převládá Diazepam.²¹⁷ Spotřeba diazepamu sledovaná ve Fakultní nemocnici v Hradci Králové v letech 1995 - 2001 se v podstatě nezměnila, pohybuje se okolo 30 000 DDD za rok pro obě síly tablet (5 a 10 mg).²²⁶

Z analgetik byl nejčastěji předepisován Tramal (342 vydaných balení, tj.8,9%).

Podíváme-li se blíže na četnost výdeje analgetických směsí, nejčastěji byl předepisován Korylan (183 vydaných balení, tj.4,8%). Opět byl expedován dvakrát častěji ženám. Dříve velmi oblíbená analgetická směs Alnagon byl v průběhu sledovaného období vydán 121x (3,2%vydaných sledovaných balení), a to 3x častěji ženám než mužům.

Přibližně stejnou oblibu měla i novější analgetická kombinace Zaldiar. Expedováno bylo 113 balení a rovněž v poměru 3:1 ženám a mužům.

Těmto výsledkům odpovídají rovněž spotřeby vyjádřené v DDD u tramadolu a množství vydaných tablet u přípravků Alnagon, Korylan a Zaldiar, pro něž nejsou hodnoty DDD stanoveny.

Při srovnání počtu vydaných balení Alnagonu v roce 2005 se sledovaným rokem byl zřejmý ústup jeho preskripce v 1. polovině roku. Stejně tomu bylo v případě Korylanu. Nárůst jeho spotřeby v druhé polovině roku byl ve srovnání s předchozím rokem je ještě markantnější. Oba přípravky nejsou hrazeny z veřejného zdravotního pojištění. Proto je pravděpodobné, že zvýšená spotřeba těchto analgetických směsí byla zapříčiněna zpřísněním preskripčních limitů na jaře roku 2006. Lékaři se proto raději uchylovali k preskripci pacientem plně hrazených přípravků.

Domácích údajů o problematice užívání analgetických kombinací není mnoho. Jak vyplývá z údajů uvedených v práci Vanžury a spol., spotřeba kombinací s kodeinem zřejmě klesá. Celková preskripce za roky 1995 – 2001 v průběhu sledování klesla o více než polovinu.

Nejvíce užívané léčivé přípravky s obsahem kodeinu byla analgetika Alnagon, Korylan a Spasmoveralgin Neo. Dále většinou jako antitusikum byl předepisovaný Codein 30 mg. V celkové spotřebě léků vydaných na recept tvořil Alnagon 17,9 % (vs. 3,2% vydaných sledovaných LP v Bystřici).

Pokles byl zaznamenán od roku 1996, kdy spotřeba těchto přípravků dosáhla svého maxima./98/ Do roku 2001 poklesl výdej kodeinu vyjádřeného jako DDD na 42,1 % hodnot roku 1995. Do roku 2001 klesla spotřeba Alnagonu na 43,9 %, Korylanu na 49,2 %.³⁹

V metanalýze Tomkové byl Alnagon druhým nejčastěji vydávaným přípravkem. Stejně tak v práci Kohoutové v r. 2002 v Prostějově.²²³ A v retrospektivní analýze preskripce přípravků nehrazených z veřejného zdravotního pojištění v roce 1998 v jedné z brněnských nemocničních lékáren se Alnagon umístil na 4. pozici se 107 výdeji (214 balení). Na jednom receptu byly nejčastěji předepisovány 3 balení Alnagonu(17x). V rámci hodnocení kumulativního výdeje během roku nejvíce balení bylo předepsáno 59leté ženě - 31 balení přípravku ALNAGON.²²⁷ Alnagon a tramadol byly nejčastěji

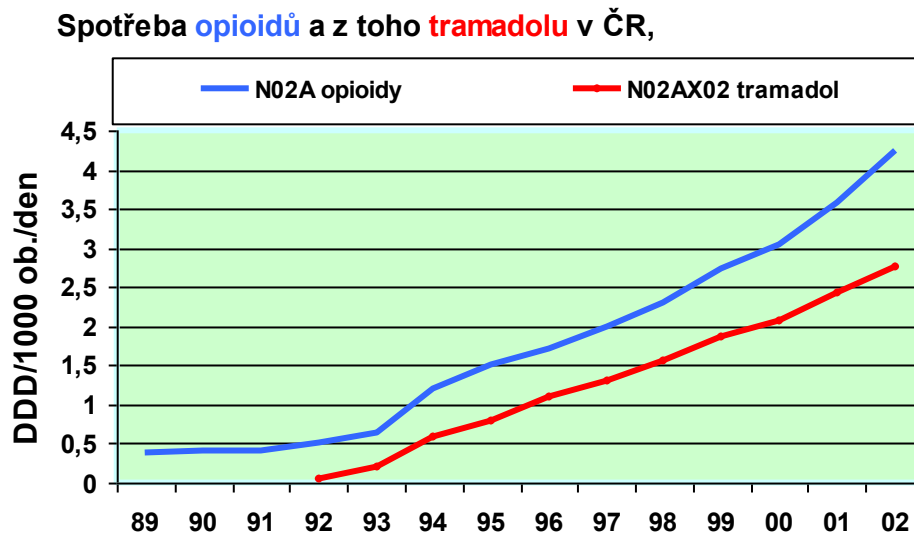
vydáványi analgetiky v jedné pražské komerční lékárně v r.2002⁴, tedy v opačném pořadí než jak tomu bylo v Bystřici.

Tramadol byl častěji předepisován ženám starším 60 let. Při hodnocení výsledků dlouhodobého výdeje (2001 – 2003) jednotlivých léků ze skupiny analgetik se došlo k nárůstu preskripce tramadolu (graf.č.18)^{4; 58} a k výraznějšímu snížení spotřeby Alnagonu (o 20 %). U Korylanu došlo naopak k mírnému nárůstu (2%).⁴ Korylan byl také 7. nejčastěji předepisovaným ze sledovaných LP v prostějovské lékárně v r. 2002, stejně jako v r. 2006 v Bystřici.

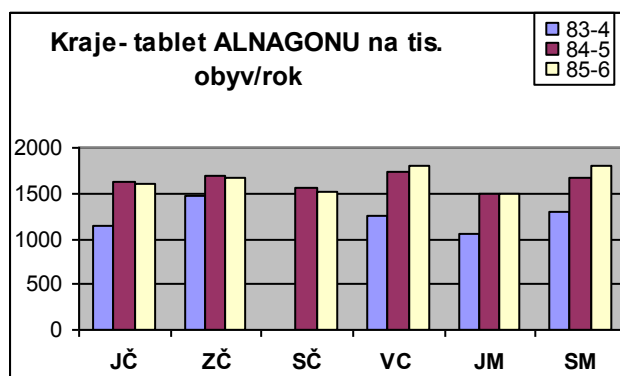
K analgetikům nejčastěji vydávaným v roce 2001 ve 3 pražských a 1 mimopražské lékárně patřil Tramal, Ataralgin a Valetol. Nejčastěji předepisován byl tramadol.²²⁸

Ten je také nejředepisovanějším opioidem na Slovensku a ve Finsku.⁵⁵

Graf č. 18: Spotřeba tramadolu a opioidů (1989 – 2002)⁵⁸



Graf č.19: Spotřeba Alnagonu v ČSSR.(80.léta)⁵⁸



Graf. č. 19 uvádí spotřebu Alnagonu v 80. letech. Na střední Moravě byla spotřeba v letech 1985-1986 přibližně 1700 tablet Alnagonu/ 1000 obyv./rok. Za sledované období bylo v lékárně vydáno 1210 tablet přípravku Alnagon. Za předpokladu, že by si do sledované lékárny přišla vyzvednout léky polovina obyvatel města, byla by spotřeba Alnagonu 256 tablet na 1000 obyv..V průběhu 20 let se tedy spotřeba snížila přibližně 6,5x. Alnagon představoval pouze 26% vydaných tablet kombinovaných analgetik.

Ze skupiny nebenzodiazepinových hypnotik byly ve sledovaném období v lékárně vydávány pouze přípravky s účinnou látkou zolpidem. Mezi nimi byl ve více než polovině případů (51%) expedován Hypnogen (tj.8,7% všech vydaných sledovaných LP), následován přípravkem Stilnox (41%). Přípravek Hypnogen byl 5. (333 balení) a Stilnox 7.(270 balení) v pořadí 10 přípravků s největším počtem předepsaných balení.

Stilnox byl v roce 1998 5. nejčastěji předepisovaným LP (123 vydaných balení) v rámci retrospektivní analýzy provedené v brněnské lékárně.²²⁷ A na 6. pozici se umístil v prostějovské lékárně v roce 2002 (487 balení), na 8. místě Hypnogen (306 balení).

Třemi nejčastěji předepisovanými léčivými přípravky u žen byly stejně jako u celého počtu pacientů Diazepam (451 balení, tj. 16% balení všech sledovaných léčivých přípravků ženám), Neurool (365 balení, tj. 13%) a Lexaurin (332 balení, tj. 11,8%).

Nejčastěji předepisovaným analgetikem u žen byl Tramal (227 vydaných balení, tj. 8%) a benzodiazepinovým analogem Hypnogen (215 balení, tj. 7,6%).

Mužům byl ze sledovaných přípravků nejčastěji předepisován rovněž Diazepam (130 balení, tj. 12,7% všech sledovaných LP vydaných mužům), dále v pořadí Hypnogen (118 vydaných balení, tj. 11,5%) a Tramal (115 balení, tj. 11,2%).

Z analgetik byly mužům v nejpočetnější věkové skupině (51-60 let) nejčastěji předepisovány léčivé přípravky s obsahem tramadolu (tj. 53,3% všech analgetik vydaných mužům této věkové kategorie), z benzodiazepinů LP obsahující alprazolam (Frontin, Neurol), následovány LP s obsahem bromazepamem. Z nebenzodiazepinových analgetik zolpidem jako jediná zastoupená účinná látka.

Ženám ve věkové kategorii s největším počtem vydaných balení (71 - 80 let) byl z analgetik rovněž nejčastěji expedován tramadol (tj. 53,3% všech analgetik vydaných ženám této věkové kategorie), z benzodiazepinů byl nejčastěji vydáván bromazepam (Lexaurin), druhý v pořadí diazepam.

Ovšem v této skupině léčivých přípravků bylo expedováno nejvíce balení LP ženám ve věkové kategorii 51-60, kde také dominovala preskripce Lexaurinu spolu s přípravky obsahujícími alprazolam (Frontin, Neurol), v této věkové skupině byl rovněž často předepisován Oxazepam.

Bystřické výsledky potvrdily oblibu alprazolamu a diazepamu, které patří k nejčastěji užívaným i zneužívaným v USA a která už byla zmíněna také v metaanalýze Tomkové.^{4; 22; 198; 200; 170}

Preskripce v Bystřici ale vyniká oblíbeností bromazepamu (Lexaurin), který byl 3. nejčastěji vydávaným LP, prvním v preskripci BZD ženám v nejpočetnější věkové kategorii (71-80), ale také ve věkové kategorii (51-60), s největší četností předepsaných BZD u žen a nejpočetnější kategorii u mužů (2. pozice).

Všechny tři uvedené látky mají poměrně dlouhý poločas, u starších pacientů se poločas eliminace ještě prodlužuje a s tím narůstají také rizika polékových nežádoucích účinků.

Z grafů č.12 a 13 lze vyčíst jak nárůst spotřeby analgetik v podzimních měsících, obzvláště ve skupině žen v měsíci říjnu, tak i mírný vzestup spotřeby

analgetických směsí v druhé polovině roku. Rovněž u lékových skupin hypnosedativ mohlo dojít k vlivu biorytmických změn, benzodiazepinů a nebenzodiazepinových hypnotik nebyly zaznamenány v průběhu roku 2006 markantnější rozdíly v předepisování LP. K mírnému nárůstu došlo opět v podzimních měsících, u mužů v září, u žen v měsíci říjnu.

Mírný nárůst spotřeby analgetik mohl být způsoben již výše zmíněnými změnami v preskripčních limitech. Vzhledem k současnému mírnému nárůstu spotřeby spolu se změnou času, chmurnějšími náladami a změnou počasí.

Na základě dostupných dat jsem se pokusila vysledovat, kolik procent pacientů si přišlo do lékárny vyzvednout léčivý přípravek ze skupiny benzodiazepinů a jejich analogu zolpidemu v takovém počtu balení, aby mohli užívat tyto léky po dobu minimálně 4 týdnů. Z tohoto hodnocení byly vyloučeny ty LP, které byly předepsány odborným lékařem (psychiatr) nebo konkrétním obvodním lékařem, neboť lékárna, ve které studie probíhala, expeduje rovněž LP do Ústavu sociální péče.

Ze skupiny benzodiazepinů si 10,8% pacientů vyzvedlo léky v takovém počtu balení (29,1% vydaných balení), že jimi mohly být užívány po dobu delší než 4 týdnů. Pro srovnání byla stejným způsobem hodnocena rovněž nebenzodiazepinová hypnotika. Tímto způsobem bylo užíváno 42% všech vydaných balení, a to pouze 22% pacientů, kteří si přišli do lékárny vyzvednout předpis hypnotika Více než polovinu (56%) si vyzvedly ženy. Jak jsem již uvedla výše, k tomuto sledování nebyla dostupná veškerá data, ale byla hodnocena až druhá polovina roku 2006, takže výše uvedené výsledky mohou být ještě mírně podhodnocené.

Výsledky ale víceméně korelují s odhadem, že jsou hypnosedativa pravidelně užívána přibližně 10% populace vyspělých zemí.⁴

Ačkoli byla tato analýza provedena v omezeném časovém období, na limitovaném počtu pacientů a nebyla dostupná úplně všechna potřebná data, výsledky se v mnohém shodovaly s výsledky jiných studií.

V. ZÁVĚR

Výsledky, které analýza přinesla, se v mnohém shodují se závěry jiných studií. Ze srovnání celkového počtu vydaných lékařských předpisů s některou ze sledovaných látek, byla expedice těchto léčiv v Bystřici pod Hostýnem v roce 2006 nižší než v jiných lékárnách v předchozích letech. Tato skutečnost však mohla být zapříčiněna mírným podhodnocením dat v důsledku nedostatku všech potřebných materiálů pro sledování výdeje léčivých přípravků v první polovině roku 2006.

Většina sledovaných léčivých přípravků s návykovým potenciálem byla vydána ženám, a to takřka trojnásobně častěji než mužům. Nejpočetnější věkovou skupinou, které byly sledované léčivé přípravky předepisovány, byla věková kategorie 51-60 let. U žen bylo ale nejvíce přípravků předepsáno ve věkové skupině 71-80 let.

Osobám starším 51 let bylo celkem vydáno necelých 72% sledovaných léčivých přípravků, což potvrzuje nárůst užívání léčiv s návykovým potenciálem u starších pacientů.

Ženy byly rovněž shledány častějšími uživatelkami analgetických směsí (71%) a byly jim také vydány 2/3 přípravků s obsahem opioidního analgetika tramadolu. Preskripce tramadolu byla jednoznačně upřednostňována před kombinovanými analgetiky.

Polovinu všech vydaných léčivých přípravků představovaly benzodiazepiny. Těmi byly také 3 nejčastěji předepisované účinné látky: diazepam, alprazolam a bromazepam. Ve stejném pořadí byly také nejčastěji vydávanými léčivými přípravky ženám. U mužů rovněž zaujmul první pozici diazepam, následovalo ho ale hypnotikum Hypnogen a z analgetik Tramal.

Ke zmenšení rizika vzniku závislosti na benzodiazepinech (a jejich analozích) je vhodné je nepředepisovat k pravidelnému užívání po dobu delší než jeden měsíc, ideální by bylo jejich užívání dle potřeby, přerušovaně vždy po dobu několika dní.

V analýze však bylo zjištěno, že 10,8% pacientů si vyzvedlo přípravky s obsahem benzodiazepinů v takovém množství, že jimi mohly být užívány

po dobu delší než 4 týdnů. Stejným způsobem si vyzvedlo hypnotika 22% jejich uživatelů.

Cílem studie byla nejen analýza preskripce vybraných léčivých přípravků ze skupiny analgetik, benzodiazepinů a jejich analogů v lékárně, ale také přispět k povědomí existence potenciální lékové závislosti. Jedná se o závislost na legálních, denně lékaři předepisovaných a v lékárnách vydávaných látkách. Není tedy divu, že především laickou veřejností jsou léky považovány za bezpečné a riziko vzniku závislosti je u nich značně podceňováno ve srovnání se závislostí na ilegálních látkách. Riziko nadužívání léků a poškození zdraví takovým jednáním je ale v mnoha případech minimálně stejně nebezpečné jako v případě zneužívání nelegálních látek.

Zneužívání léčivých přípravků se týká nejen osob, kterým byly předepsány, ale mají své místo také na drogové scéně a tam se jejich pozice v poslední době ještě upevňuje. Faktorem, který k tomu přispívá, je jejich relativní dostupnost, a to především prostřednictvím internetu. Podle předsedy International Narcotic Control Board dr. Emafa se léčiva obsahující narkotické a psychotropní látky stávají hlavní zneužívanou drogou a nejsou již užívány jen jako náhražka.² Poptávka po těchto lécích je tak vysoká, že vzniká nový problém – tím je výroba falešných léků. I zde je jedinou možností informování populace o rizicích užívání léků bez konzultace s lékařem a upozornění na skutečnost, že 25-50 %² těchto léků ve vyspělých státech je padělaných a o to víc ohrožují jejich uživatele na životě.

Nadužívání a zneužívání léčivých přípravků s návykovým potenciálem je tedy problémem aktuálním a celospolečenským. Zřejmá je také jeho souvislost s rostoucím trendem farmakoterapie a také nadšením pro léky ve společnosti. Myšlenka, že nepříjemné stavy nálad jsou nemoci, které lze překonávat za pomoci léků, se stala v naší současné společnosti velmi populární.¹⁰

Také současná uspěchaná doba, spojená se stresem, s image a touhou po sebekontrolé, může nejen vyvolávat úzkosti a spánkové potíže, ale také touhu po jejich co nejrychlejším a nejjednodušším řešení – a tím je zpravidla užití léku. Tato řešení nepříjemných pocitů jsou pacientům nabízena nejen denně v médiích, ale také např. reklamními letáky v čekárnách lékařů. Pak už chybí jen krůček k oslovení lékaře a jejich předepsání. Jak uvádí MUDR. Topinková, lékaři často, ať už z nedostatku času, lenosti, ve snaze

vyhovět pacientovi vyžadujícímu své léky nebo ze vzájemné spokojenosti pacienta i lékaře z domnělého odstranění zdravotního problému (zatímco je od něj pacientova pozornost odváděna příjemnými pocity po požití léku), neupozorní pacienta na možná východiska léčby, na to, že léčba by měla být krátkodobá a že je léky po určité době nutno začít postupně vysazovat.

Nejsou-li léčeny příčiny nemoci, které vyvolávají nepříjemné symptomy, zdravotní problém přetrvává a pacient užívá drogu opakovaně, aby symptomy potlačil. Tím si může na užívání dané drogy vypěstovat závislost.¹⁰ Takto jsou léky předepisovány třeba i po mnoho týdnů, a to i navzdory skutečnosti, že už se bez nich pacient neobejde, po jejich vysazení pociťuje odvykací příznaky - a tak jsou mu lékařem předepisovány i nadále. S rozhovorů s pacienty sama vím, že je lékaři nedostatečně informují návykovém potenciálu např. benzodiazepinů a jejich analogů. Někteří reagují na takovéto upozornění podrážděně a jiní že to znají, vždyť tyto léky užívají již léta...

Podle pánů Kudrleho a Podlipného²²⁹ není závislost spojená s užíváním léků jen závislostí pacienta na léku. V celé problematice se odráží také závislost pacienta na lékaři, lékaře na pacientovi a na případném bonusu z preskripce konkrétního léčivého přípravku, a tedy i primární závislost farmaceutických firem, a sáhne-li do vlastních řad, i lékárníků, a to na ziscích z výdeje léčivých přípravků.

Proto jsem byla velice potěšená, když jsem zjistila, kolik bylo v uplynulých dvou letech vydáno článků s tematikou lékové závislosti, a to především těch laických^{230; 231; 232}, ve srovnání se situací před dvěma lety, kdy jsem vyhledávala materiály pro diplomovou práci na stejné téma. Domnívám se totiž, že největší moc ke změně stavu lékových závislostí mají v rukou právě pacienti. Pokud budou dostatečně informováni o způsobu léčby, o tom, že léky, které jim jsou předepsány, mohou u jejich organismu způsobit závislost, upozorní-li je lékař na to, že léčba benzodiazepiny a jejich analogy by měla být krátkodobá a léky by se měly přibližně po 3-4 týdnech začít postupně vysazovat, mohlo by dojít k vytoužené změně. Předpokladem je samozřejmě pacient, který je aktivní a nechce být léčen, ale léčit se. Takže bude ochoten od lékaře přijmout třeba i jen radu změny životního stylu nebo kognitivně behaviorální terapii, místo dosud často očekávaného receptu a zklamání, že lékař dotyčnému nic nepředepsal. Pokud je snaha "uniknout pocitu, kdy se

necítíme dobře" oprávněná, pak by terapeutické odpovědi neměly být redukovány na psychotropní látky. Navrhovanými alternativami jsou psychoterapie, fytotherapie a homeopatie.³ V tomto ohledu může být problémem také systém úhrad z veřejného zdravotního pojištění. Tato situace však možná také dojde změny s očekávanými změnami ve českém zdravotnictví v r. 2008, tedy placení za vyšetření u lékaře a vyzvednutí léku v lékárně. Proto bude jistě velice zajímavé sledování preskripce léků s návykovým potenciálem také v dalších letech.

VI. SOUHRN

Užívání léků nad rámec léčby je společensky závažným a zároveň podceňovaným jevem. Ve svých důsledcích vede k vážným zdravotním a ekonomickým následkům. Analýza preskripce léčivých přípravků s návykovým potenciálem ze skupiny analgetik, benzodiazepinů a nebenzodiazepinových hypnotik v lékárně v roce 2006 potvrdila, že spotřeba léčivých přípravků je vysoká především u starších osob (51-60 let). Vydáno jim bylo 72% všech sledovaných přípravků. Léky byly častěji předepisovány ženám, zejména benzodiazepiny. Třemi nejčastěji vydávanými léčivými látkami byl diazepam, alprazolam a bromazepam, ve stejném pořadí také přípravky stěmito látkami ve skupině žen. Mužům byl nejčastěji vydáván Diazepam, dále Hypnogen a Tramal.

SUMMARY

Medication over the frame of standard treatment is a serious as well as underestimating problem. In the consequences it leads to hard medical and economic damage. Analysis of the dispensation of prescription drugs with abuse potential (analgesics, benzodiazepines, nonbenzodiazepine hypnotics) in the pharmacy in 2006 confirmed that the consumption of this drugs is high, especially in the elderly (51 – 60 years). Group of the patients in this age was dispensed 72% of all dispensed drugs, that were monitoring. Monitored drugs were more frequently prescribed to women, in particular benzodiazepines. The three most prescribed substances were diazepam, alprazolam and bromazepam. In this sequence they were dispensed to women too. To the group of men there was the most often prescribed substance diazepam, zolpidem (Hypnogen) and tramadol (Tramal).

VII. PŘÍLOHY

Tabulky č. 24 – 36 znázorňují preskripci sledovaných přípravků v jednotlivých měsících roku 2006 u každé věkové skupiny.

Věkové kategorie tvoří sloupce tabulek, v řádcích jsou uvedeny počty vydaných balení konkrétních přípravků.

Tabulka č. 36 shrnuje preskripci sledovaných přípravků v průběhu celého roku 2006 pacientům jednotlivých věkových skupin.

VII. POUŽITÁ LITERATURA

1. <http://www.osn.cz/>: Mezinárodní výbor pro kontrolu drog (INCB) varuje: Trhy jsou zaplavovány falešnými léky. (15.04.2007).
2. <http://www.zdn.cz/>: OSN: Léky na recept ohrožují život..2007. (15.04.2007).
3. <http://www.zdn.cz/>: Francouzi a psychofarmaka. Zdravotnické noviny. 2006. (24.03.2007).
4. Ing. Jarmila Tomková : Metaanalýza výsledků sledování léků s návykovým potenciálem podle výdeje v lékárnách. Autoreferát disertační práce. Hradec Králové, 2005.
5. Prof.MUDr. Fendrych Zdeněk, CSc. a kol.: Farmakologie pro farmaceuty I. Praha, Nakladatelství Karolinum 2002, kap.7.Farmakologie psychoaktivních látek vyvolávajících závislost, Peter Višňovský, Ilona Bečková, s. 156 – 164; s.171 – 176; s.180 – 183; s.186 – 192; s.204 – 207.
6. Lincová Dagmar, Farghali Hassan et al.: Základní a aplikovaná farmakologie. Praha, Galén a Nakladatelství Karolinum, 2002, s.155 – 160; s.189 – 197; s. 157; 271 – 274.
7. Kriška Milan a kol.: Memorix klinickej farmakologie. Bratislava, Slovak Academic Press 2002, s. 99 – 107.
8. Miovský M., Spirig H., Havlíčková M.(eds.): Vězeňství a nelegální drogy. Sborník textů z oblasti užívání nelegálních návykových látek ve věznicích. Praha, Úřad vlády ČR, 2003.
9. <http://www.lf3.cuni.cz/>: PharmDr. Magdaléna Fišerová, CSc.: Historie, příčiny a léčení drogových závislostí. Historie drogových závislostí. (11.04.2007).
10. <http://www.adiktologie.cz/>: Josef Radimecký: Drogy - mýty a stereotypy.(13.02.2007).
11. <http://www.lf3.cuni.cz/>: MUDr. Petra Svozílková,PhD: Léková závislost (11.04.2007).

12. Kalina Kamil: Léčba drogově závislých. Sborník "Drogy ze všech stran II". Praha, Institut FILIA, 2000.
13. [http://www.drogy – info.cz/](http://www.drogy-info.cz/): Glosář pojmů. Zákon o návykových látkách č.167/1998 Sb., v úplném znění č.466/2004 Sb.; Prekurzor.(19.10.2004).
14. Mgr. Daniela Fialová: Komentář k článku: Užívání... Medical Tribune 14/2006. Scéna medicíny - ze světa farmacie.s. 8.
15. <http://www.solen.cz/>: MUDr. Jiří Čížek: Léková závislost – stručný přehled a poznatky z praxe. Interní medicína 10/2002.(10.04.2007).
16. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>: Smith MY, Woody G.: Nonmedical use and abuse of scheduled medications prescribed for pain, pain - related symptoms, and psychiatric disorders: patterns, user characteristics, and management options. Curr Psychiatry Rep. 2005.(01.04.2007).
17. Nožina Miroslav PhDr.: Svět drog v Čechách. Praha, KLP, 1997, s. 9 – 15; s. 23; s. 45 – 48; s. 78; s.102 – 106.
18. Kalina Kamil a kol. : Drogy a drogové závislosti I. , s. 96 – 105.
19. <http://www.postgradmed.com/>: Isaacson JH, Hopper JA, Alford DP, et al.: Prescription drug use and abuse: risk factors, red flags, and prevention strategies. Postgrad Med VOL 118;s.19-26. 2005.(05.05.2007).
20. Bečková I., Macháčková J., Stöhr J., Fabera V., Mazurová J., Višňovský P.: Zkušenosti studentů vysokých škol východočeského regionu s látkami vyvolávajícími drogovou závislost. Hygiena,44,1999.No.2.s.91-98.
21. <http://www.jontgether.org/>: 1 in 5 Teens Misuse Prescription Drugs. (24.03.2007).
22. <http://www.nida.nih.gov/>: Jane Carlisle Maxwell, Ph.D.: Trends in the Abuse of Prescription Drugs.(24.03.2007).
23. <http://www.nida.nih.gov/>: Johnston, LD.; O'Malley, PM.; Bachman, JG.; Schulenberg, JE: Monitoring the Future National Results on Adolescent Drug Use: Overview of Key Findings, 2003. 2004.(24.03.2007).


24. <http://www.nida.nih.gov/>: Linda Simoni- Wastila, Ph.D.: Prescription Drug Nonmedical Use and Abuse in Older Women. Drug abuse in the 21st century: What lies ahead for the baby boomers?2004.s.:16-21 (24.03.2007).
25. Jan Činčura: Detekce a prevence abúzu zdravotníků. Medical Tribune 10/2007.s. A8.
26. Mgr. Daniela Fialová : Úskalí preskripce návykových léků. Medical Tribune 15/2006. s. 9.
27. <http://www.nida.nih.gov/>: Prescription Drugs: Misuse, Abuse and Addiction. A Research Update. National Press Club Washington, DC.2001.(24.03.2007).
28. <http://www.bmn.com/>: Joan M. Cook, Randall Marshall, Christina Masci, James C. Coyne: Physicians' Perspectives on Prescribing Benzodiazepines for Older Adults: A Qualitative Study. J Gen Intern Med. 2007.(23.03.2007).
29. Prof. MUDr. Eva Topinková, CSc.: Nespavost u starších osob a možnosti farmakologické léčby. Medinews.Edukafarm.4/2006. s.:229-234.
30. <http://www.en.wikipedia.org/>: Flurazepam. (10.11.2007).
31. <http://www.zdn.cz/>: Kozák J. Prim. Mudr.: Chronická bolest a její léčba. Postgraduální medicína.(13.02.2005).
32. Kršiak M.: K problematice analgetik. Slovakofarma revue XI, 4, 2001, s. 76 - 77.
33. <http://www.zdn.cz/>: Kozák J. Prim. Mudr.: Chronická bolest a její léčba. Postgraduální medicína.(13.02.2005).
34. Prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc., Prof. MUDr. Pavel Ševčík, CSc.: Opioidní analgetika.Postgraduální medicína 9/2006. Rubrika: Farmakoterapie.s.: 45.
35. <http://www.pain.cz/>: Ševčík P. Prof. MUDr.,CSc.; Hák M.MUDr.; Hříb R. MUDr.: Léčba onkologické bolesti - rozšířené doporučené postupy.(13.02.2005).
36. Analgetický žebříček WHO oslavil dvacetiny. Medical Tribune 13.09.2006. Rubrika: Bolest.s.: 22.

37. Prof. MUDr. Miloslav Kršiak, DrSc.: Současná a perspektivní farmakoterapie bolesti. Sanquis 41/2005.s.18.
38. Užívání a zneužívání předepisovaných léčiv. Medical Tribune 26.04.2006. Rubrika: Scéna medicíny - ze světa farmacie.s.:7.
39. Vanžura M., Kotlář J., Višňovský P.: Analýza předepisování léčiv obsahujících kodein ve Fakultní nemocnici v Hradci králové v letech 1995 – 2001. Alkoholismus a drogové závislosti (Protialkoholový obzor), Bratislava, OBZOR s.r.o., ročník 37, 2002, s.219-224.
40. Použití analgetik u bolesti při nádorovém onemocnění – 18 let od doporučení WHO. Farmakoterapeutické informace 5, Měsíčník pro lékaře a farmaceuty. SUKL, 2004.
41. Jiří Mastík: Užití nesteroidních antirevmatik v léčbě bolestí hlavy tenzního typu I. Klin Farmakol Farm 2006. Farmakoterapie bolesti hlavy .s.:23–25.
42. <http://www.sukl.cz/:Korylan.SPC>. (24.03.2007).
43. Jana Baranová, Pavel Anzenbacher, Lucie Kousalová: Liekové interakcie na úrovni cytochrómov P450. Časť II. Interakcie na úrovni CYP2D6. .Klin Farmakol Farm 2004; 18. s.:105,106.
44. Zbyněk Svoboda, Jaroslav Květina: Rizika vybraných farmakodynamických skupin. Solutio 2004/2005.
45. FDA varuje kojící matky před kodeinem. Medical Tribune. Ročník III. Číslo 24.03.2007:s.: C3.
46. <http://imm.newtonit.cz/drogy/>: Lukáš Trejbal: Drogová scéna v okrese se prý vrací k opiátům. Nymburský deník. 11.12.2006. (24.03.2007).
47. <http://www.bmn.com/>: Dayer P, Desmeules J, Collart L. : Pharmacology of tramadol. Drugs. 1997.(23.03.2007).
48. <http://www.sukl.cz/>: Tramal retard 150. SPC. (24.03.2007).
49. <http://www.nida.nih.gov/>: Tjaderborn M, Jonsson AK, Hagg S, Ahlner J.: Fatal unintentional intoxications with tramadol during 1995-2005. Forensic Sci Int. 2007.(22.03.2007).
50. Nové analgetikum: Tramadol s 24hodinovým účinkem. Medical Tribune 20/2007.s.: A5.

51. <http://www.zdravcentra.cz/>: Prof. MUDr. Miloslav Kršiak, DrSc.: Farmakoterapie - Analgetická kombinace paracetamolu s tramadolem. (09.10.2007).
52. Pharmindex05.
53. MUDr. Bohumil Seifert : Riziko a prevence gastropatí z nesteroidních antiflogistik a kyseliny acetylsalicylové. Interní medicína pro praxi 4 / 2005.
54. <http://www.mednews.cz/>: Bolesti zad. Nejčastěji užívaná farmaka. Analgetika. Časopis SKP 3/2002. (11.12.2007).
55. Jana Tisoňová, Roman Hudec, Milan Kriška, Tatiana Magálová, Viliam Foltán : Problémy vnímania liekového rizika v skupine monokomponentných analgetických prípravkov vo vzťahu k ich spotrebe v SR. Klinická farmacie. Farmakologie. 2005; 19. s.: 8 - 11.
56. <http://www.fda.gov/cder/>: Food and Drug Administration Science Background Safety Concerns Associated with Over-the-Counter Drug Products Containing Analgesic/Antipyretic Active Ingredients for Internal Use. 2004.(22.11.2004).
57. Mgr. Michaela Procházková: Lékové interakce selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu a nesteroidních antirevmatik. Farmakoterapie 2005.3; s.: 303,304.
58. Štika L., Dvořák P., Horáčková M. et al.: Úvahy kolem spotřeby analgetik a antiflogistik. Rožnov pod Radhoštěm, 1. Česko – slovenská konference klinické farmakologie, abstrakty, 2003, s.: 4; 12; 18; 51.
59. Horáčková M.: Analgesic-related kidney damage – Situation on Czech Republic. Adv.Clin.Exp.Med. 2003, Vol. 12, No. 2, s. 173-178.
60. <http://www.lf3.cuni.cz/>: Nefrotoxicita u starých lidí způsobená kombinací NSAID a ACE inhibitorů.(13.06.2007).
61. Dětské lékařství - Nežádoucí účinky NSA a paracetamolu u dětí. Medical Tribune 10/2007. s.: C5.
62. Višňovský P., Vančura M.: Nebezpečia zneužívania analgetických liekových kombinácií. Slovenský lekár 11-12/2002.

63. <http://www.internimediceina.cz/>: Doc. MUDr. Gerhard Waberžinek, CSc.: Bolesti hlavy. Léčba migrény.(13.02.2007).
64. <http://www.zdn.cz/>: Medová E. MUDr.: Problematika bolestí hlavy v posledním desetiletí. (20.04.2004).
65. <http://www.mednews.cz/>: Chronické každodenní bolesti hlavy. Současné klinická praxe č.1/2003, (24.11.2004).
66. MUDr. Ingrid Niedermayerová: Chronická denní bolest hlavy, diagnostika a léčba. Neurologie pro praxi 1/2007 s.: 36,37.
67. Jaroslav Opavský: Bolesti hlavy vyvolané farmakologicky účinnými látkami nebo jejich vysazením. 2006; 20: s.: 33–35.
68. RNDr. Hana Brozmanová, CSc.: Zpráva z konferencí v Rožnově 17.–19. 10. 2002. Klinická Farmakologie a farmacie. 2003; 1. s.:50.
69. Jan Činčura: Analgetika vs. Hypertenze. Medical Tribune 12/2007.s.:A6.
70. <http://www.pain.cz/>: Prof. MUDr. Miloslav Kršiak, DrSc.: Injekční forma paracetamolu. (17.01.2007).
71. <http://www.zdn.cz/>: Mechanismus působení paracetamolu se začíná vyjasňovat. (20.04.2004).
72. <http://www.drugabusestatistics.samsha.gov/>: Characteristics of Primary Prescription and OTC Treatment Admissions The DASIS report 2002. 2004, (21.11.2004).
73. Užívání paracetamolu a riziko sebevraždy. Medical Tribune 12/2007.s.: A7.
74. <http://www.bmj.com/>: K.Hawtton, Ch.Ware, H.Mistry, J.Hewitt, S.Kingsbury, D.Roberts, H.Weitzel: Why patients choose paracetamol for self poisoning and their knowledge of its dangers.BMJ 1995. (19.04.2007).
75. <http://www.bmj.com/>: K. Hawton,S. Simkin, J. Deeks, J. Cooper et al.: UK legislation on analgesic packs: before and after study of long term effect on poisonings. BMJ 2004 (01.04.2007).
76. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>: Nourjah P,Ahmad SR, Karwoski C, Willy M.: Estimates of acetaminophen (Paracetomal)-associated

- overdoses in the United States. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2006. (01.04.2007).
77. Prof. MUDr. Miloslav Kršiak, DrSc.: Žádoucí interakce analgetik. *Praktické lékárenství* 1/06.s. : 15-17.
78. <http://www.sukl.cz/>: Alnagon SPC. (23.04.2007).
79. Bečková I., Macháčková J., Stóhr J., Fabera V., Mazurová J., Višňovský P.: Zkušenosti studentů vysokých škol východočeského regionu s látkami vyvolávajícími drogovou závislost. *Hygiena*, 44, 1999, No.2, s.91-98.
80. Holubičková H., Višňovský P.: Zkušenosti studentů nastupujících do prvního ročníku Farmaceutické fakulty v Hradci Králové s návykovými látkami; *Československá Farmacie*, 2002.
81. <http://www.causa-subita.cz/>: Kozák J. Prim. MUDr.: Teorie bolesti v ambulantní praxi. *Causa subita*, č. 2, roč. 6. Centrum pro léčebný výzkum bolestivých stavů, FN Motol, Praha. (25.11.2004).
82. <http://www.sukl.cz/>: Algifen Neo SPC. (21.03.2007).
83. *Pharmindex* brevíř 2002/2.s.:735.
84. Smolík Petr, MUDr., CSc.: Duševní a behaviorální poruchy. Průvodce klasifikací, nástin noologie, diagnostika. Maxdorf, 1996, s. 112 – 145; s.352.
85. <http://www.drogy-info.cz/>: Výběr z domácího tisku 2005-07-19.1. část. MUDr. Roman Jiráček, CSc.: Poruchy spánku a jejich terapie z hlediska (22.04.2007).
86. Nevšímalová Soňa, Prof.MUDr.,DrSc., Příhodová Iva,MUDr.:Nepodceňujme poruchy spánku u dětí. *Medical Tribune* 18/2007.s.:C6.
87. MUDr. Jiřina Kosová: Deprese s úzkostí a poruchami spánku. *Psychiatrie pro Praxi*; 2006; 6. s.:285–287.
88. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>: Morlock RJ, Tan M, Mitchell DY. : Patient characteristics and patterns of drug use for sleep complaints in the United States: analysis of National Ambulatory Medical Survey data, 1997-2002. *Clin Ther.* 2006.(20.04.2007).

89. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>:  Huang WF, Lai IC. : Patterns of sleep-related medications prescribed to elderly outpatients with insomnia in Taiwan. *Drugs Aging*. 2005;22.(22.04.2007).
90. <http://www.lf3.cuni.cz/> : Hypnotika. (20.04.2004).
91. <http://www.sciencedirect.com/>: Dodgen Charles E., PhD., Shea W. Michael, PhD.: Substance use disorders. Assessment and treatment.2000. (04.11.2004).
92. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>: Garriott JC, DiMaio VJ, Petty CS. : Death by poisoning: a ten-year survey of Dallas County. *J Forensic Sci*. 1982. (01.04.2007).
93. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>: Kaa E,: Fatal poisonings in Jutland (Denmark) during the 1980s. *Int J Legal Med*. 1992.(01.04.2007).
94. <http://www.zdn.cz/>: Tři generace hypnotik. 3.Lékařská fakulta UK.(30.04.2004).
95. <http://www.bmj.gov/>: Glass J., Lanctôt KL, Herrmann N., Sproule B., Busto U.: Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. *BMJ* 2005. (22.03.2007).
96. <http://www.lf3.cuni.cz/>: Imunochromatografické testy pro semikvantitativní vyšetření některých drog a léků v moči (13.02.2005).
97. Olaf H, Drummer: Postmortem toxicology of drugs of abuse. 6.3. Benzodiazepines. Elsevier Volume 142, Issue 2, 06/ 2004. s.101-113.
98. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>: Rogers WO, Hall MA, Brissie RM, Robinson CA.: Detection of alprazolam in three cases of methadone/benzodiazepine overdose. *J Forensic Sci*. 1997. (22.03.2007).
99. Nástup melatoninu. *Medical Tribune* 2/2007. S.: A11.
100. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>: Suess PE, Griffiths RR.: Ramelteon: a novel hypnotic lacking abuse liability and sedative adverse effects. *Arch Gen Psychiatry*. 2006. (24.03.2007).
101. Jaroslav Hořejší: Antagonista orexinových receptorů u poruch spánku. *Medical Tribune* 4/2007. s.:A7.

102. <http://www.zdn.cz/>: Kolik stojí pády po BZD? (20.04.2004).
103. <http://www.aafp.com/>: Longo L.P., M.D., Johnson B., M.D.: Addiction Part I.: Benzodiazepines – Side effects, abuse risk and alternatives. American Academy of Family Physicians, 2000, (19.04.2004).
104. <http://www.benz.org/>: Tyrer P.: Benzodiazepine dependence: a shadowy diagnosis. St. Mary's Hospital Medical School, Academic Unit of Psychiatry, St. Charles' Hospital, London, U.K., 1993. (19.04.2004).
105. Mgr. Eva Pydychová: Léčba nespavosti. Solutio 2003/2004.
106. <http://www.farmakoterapie.cz/>: Praško Ján, MUDr.: Anxiolytika v léčbě úzkostných poruch. (11.12.2007).
107. Bareš M.; Herman E.; Horáček J.; Mohr P.; Praško J.; Seifertová D.; Strunzová V.: Léčba psychofarmaky v těhotenství a kojení. Sanquis 38/2005. s.: 35.
108. Svoboda Z., Květina J.: Léky v těhotenství a během laktace. Rizika vybraných farmakodynamických skupin. Solutio 2004/2005.
109. Suchopár Josef, PharmDr.: Léky v těhotenství. PACE. ISBN 08-902806-1-7
110. Lüllman H.; Mohr K.; Wehling M.: Farmakologie a toxikologie. Grada. Praha 2004. ISBN 80-247-0836-1. s.: 365, 408.
111. Starý J., Procházka J., Cvachovec K., Ernest J., Hercogová J.: Kdy používáte léky off-label? Medical Tribune 19/2007. s.: A2.
112. Kamil Hrubý, Ph.D.: Flunitrazepam, nitrazepam - ztráta nebo zisk? Praktické lékařství 5/2006. s.: 225, 226.
113. Mravčík, V., Korčišová, B. et al.: Výroční zpráva o stavu ve věcech drog v České republice v roce 2003. Praha: Úřad vlády ČR, 2004.
114. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>: Anglin D, Spears KL, Hutson HR. :Flunitrazepam and its involvement in date or acquaintance rape. Acad Emerg Med. 1997. (01.04.2007).

115. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>: Daderman A, Lidberg L. : Rohypnol should be classified as a narcotic. J Am Acad Psychiatry Law. 2004. (01.04.2007).
116. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>: Bramness JG, Skurtveit S, Morland J.: Flunitrazepam: psychomotor impairment, agitation and paradoxical reactions. Forensic Sci Int. 2006.(22.03.2007).
117. <http://www.en.wikipedia.org/>: Temazepam. (09.10.2007).
118. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>: Simons R, Koerhuis CL, Valk PJ, Van den Oord MH. : Usefulness of temazepam and zaleplon to induce afternoon sleep. Mil Med. 2006. (22.04.2007).
119. <http://www.en.wikipedia.org/>: Triazolam. (01.04.2007).
120. <http://www.sukl.cz/>: Diazepam Slovakofarma ® 2mg, 5mg, 10mg. SPC. (22.04.2007).
121. <http://www.sukl.cz/>: Elenium SPC. (21.03.2007).
122. <http://www.sukl.cz/>: Ansilan SPC.(21.03.2007).
123. <http://www.en.wikipedia.org/>: Clonazepam. (01.04.2007).
124. <http://www.pain.cz/>: Kozák J., Černý R., Vrba I.:Neuropatická bolest z pohledu algeziologa.(23.04.2007).
125. <http://www.sukl.cz/>: Xanax SPC. (21.03.2007).
126. Isbister GK, O'Regan L, Whyte IM. :Alprazolam is relatively more toxic than other benzodiazepines in overdose. Br J Clin Pharmacol. 2004. (22.03.2007).
127. <http://www.sukl.cz/>: Lexaurin SPC. (13.02.2007).
128. <http://www.sukl.cz/>: Oxazepam Léčiva SPC. (13.02.2007).
129. <http://www.sukl.cz/>: Grandaxin SPC. (21.04.2007).
130. <http://www.online.sagepub.com/>: A Koski , E Vuori ,I Ojanperä : Relation of postmortem blood alcohol and drug concentrations in fatal poisonings involving amitriptyline, propoxyphene and promazine. Human & Experimental Toxicology, Vol. 24, No. 8.2005 (09.10.2007).
131. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>: Koski A, Ojanpera I, Vuori E.: Alcohol and benzodiazepines in fatal poisonings. Human & Experimental Toxicology, Vol. 22, No. 5, 2003. (24.03.2007).

132. Léčiva potenciálně nevhodná ve stáří. Farmakoterapeutické informace. Číslo 10/2006.
133. Léčiva potenciálně nevhodná ve stáří – pokračování.. Farmakoterapeutické informace. Číslo 11/2006.
134. <http://www.zdn.cz/>: Nešpor K. MUDr., CSc.: Některé poruchy způsobené alkoholem a jinými psychoaktivními látkami. (20.04.2004).
135. <http://www.bmn.com/>: Petursson H.: The benzodiazepine withdrawal syndrome. Department of Psychiatry, Borgarspítalinn/University of Iceland, Reykjavik, 1980.
136. <http://www.rcpsych.ac/>: Benzodiazepines: risks, benefits or dependence. Royal College of Psychiatrists, London, 2002.(23.11.2004).
137. <http://www.bmn.com/>: Cuevas C., Sanz E., Fuente J.: Benzodiazepines: more "behavioural" addiction than dependence. Department of Psychiatry, University of La Laguna, Canary Islands, Spain, 1993.
138. <http://www.bmn.com/>: Wolf B., Griffiths R.R.: Physical dependence on benzodiazepines: differences within the class. Drug and Alcohol Dependence, 29, 1991.s.:153-156.
139. <http://www.bmn.com/>: Roy-Byrne P., Russo J. et al.: Personality and symptom sensitivity predictors of alprazolam withdrawal in panic disorder. Department of Psychiatry, University of Washington, Seattle, USA, 2000.
140. <http://www.dea.gov/>: U.S. Drug Enforcement administration. 2001(25.11.2004).
141. <http://www.benzo.org.uk/>: Barry Haslam: Beat the Benzos. A call for European Union guidelines on the prescribing of benzodiazepines, european's most harmful drugs. Beat the Benzos Campaign, 2004, (19.04.2004).
142. <http://www.lf3.cuni.cz/>: Hrdý P.: Akutní případy toxikomanů 1. část . (13.02.2005).

143. <http://www.emcdda.eu.int/> : Report to the EMCDDA by the Reitox National Focal Point: Finland drug situation 2003,(25.11.2004).
144. <http://www.emcdda.eu.int/> : National Report 2003 Poland. Polish National Focal Point National Bureau for Drug Prevention. Warsaw, 2003,(25.11.2004).
145. <http://www.ajph.org/>: More than a million Americans abuse prescription drugs. American Journal of Public Health, 2004, (20.04.2004).
146. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>: Rogers WO,Hall MA, Brissie RM, Robinson CA. :Detection of alprazolam in three cases of methadone/benzodiazepine overdose. J Forensic Sci. 1997. (22.03.2007).
147. Smith D.E., Landry M.J.et al.: Benzodiazepine dependency discontinuation: focus on the chemical dependency detoxification setting and benzodiazepine-polydrug abuse. J. Psychiatr Res, 24, s.145-56., 2002.
148. <http://www.lf3.cuni.cz/>: Zolpidem i zopiclon mohou také způsobovat závislost. (13.06.2007).
149. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>: Bodizs R.: Sleep-modulation and hypnotics: effects of benzodiazepine-receptor's agonists. Neuropsychopharmacol Hung 2006;8.P.:113-25. (22.04.2007).
150. <http://www.en.wikipedia.org/>: Zolpidem. (01.04.2007).
151. <http://www.sukl.cz/>: Zolpidem – Ratiopharm SPC. (01.04.2007).
152. <http://www.bmn.com/>: Boulanger-Rostowsky L, Fayet H, Benmoussa N, Ferrandi J.: Dependence on zolpidem: a report of two cases. Encephale, 2004 Mar-Apr; (25.11.2004).
153. <http://www.en.wikipedia.org/>: Zopiclone. (01.04.2007).
154. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>: Najib J.: Eszopiclone, a nonbenzodiazepine sedative-hypnotic agent for the treatment of transient and chronic insomnia. Clin Ther. 2006. (23.04.2007).
155. FDA varuje před somnambulismem u sedativ. Medical tribune.roč.3, č.9.s.:A7.

156. <http://www.emea.europa.eu/>: Sonata. (01.04.2007).
157. <http://www.en.wikipedia.org/>: Zaleplon. (01.04.2007).
158. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>: Stone BM, Turner C, Mills SL, Paty I, Patat A, Darwish M, Danjou P. : Noise-induced sleep maintenance insomnia: hypnotic and residual effects of zaleplon. Br J Clin Pharmacol. 2002. (22.04.2007).
159. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>: Paul MA, Gray G, Kenny G, Pigeau RA.: Impact of melatonin, zaleplon, zopiclone, and temazepam on psychomotor performance. (22.04.2007).
160. <http://www.mubph.cz> (11.04.2007).
161. <http://www.drogy-info.cz/>: Léky podrobně. (19.04.2004).
162. <http://www.sukl.cz/>: Léčiva – Spotřeba v ČR v r.2001. SUKL. (21.11.2004).
163. <http://www.sukl.cz/>: Léčiva – Spotřeba léčiv ve 4.čtvrtletí r.2007. (18.03.2007).
164. Prokeš Michal, MUDr.: Preskripční limity v roce 2006 - Na jakých lécích jsme ušetřili? Medical Tribune 14/2007.s.: B1.
165. Propad ve spotřebě léků v roce 2006. Medical Tribune 3/2007. s.: A8.
166. Jan Činčura: Ve světě se prodalo o pět procent více léků. Medical Tribune 8/2007.s.: A7.
167. Michal Prokeš, MUDr.: Preskripční limity v roce 2006 - Na jakých lécích jsme ušetřili? 2. část. Medical Tribune 15/2007.s.: B8.
168. <http://www.medlineplus.gov/>: Alprazolam.(24.03.2007).
169. Mladá Fronta DNES: Léky, které lékaři předepisují nejčastěji. Prvních sto léků podle počtu vydaných receptů. Čím lze nahradit medikamenty, které mají doplatek. (29.04 2002)
170. <http://www.rxlist.com/>:TOP200.2003.(21.11.2004).
171. <http://www.Rxlist.com/>:TOP 300. 2006. (10.04.07).
172. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>: Below E, Lignitz E.: Cases of fatal poisoning in post-mortem examinations at the Institute of Forensic Medicine in Greifswald--analysis of five decades of post-mortems. Forensic Sci Int. 2003. (01.04.2007).

173. Jönsson A., Holmgren P., Ahlnerb J.: Fatal intoxications in a Swedish forensic autopsy material during 1992–2002. *Forensic Science International*, Volume 143, Issue 1. 2004. s. 53-59.
174. <http://www.emcdda.eu.int/> : Report to the EMCDDA by the Reitox National Focal Point: United Kingdom Drug Situation 2002; United Kingdom National Report 2002. (25.11.2004).
175. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>: Thomas L. Patterson, Ph.D.: Prescription Drug Abuse and Misuse in the Elderly. s. 11. (24.03.2007).
176. <http://www.elsevier.com/>: BSP Pharm PhD Linda Simoni-Wastila, MS Huiwen Keri Yang : Psychoactive drug abuse in older adults. *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy* Volume 4, Issue 4. 2006, s. 380-394. (10.04.2007).
177. [http://www.drgy – info.cz/](http://www.drgy-info.cz/): Studie EMCDDA: Rozdíly v užívání drog mezi muži a ženami. (14.03.2005).
178. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>: Daniel KL, Honein MA, Moore CA.: Sharing prescription medication among teenage girls: potential danger to unplanned/undiagnosed pregnancies. *Pediatrics*. 2003. (23.04.2007).
179. Mgr. Josef Radimecký, MSc.: Užívání drog a genderové rozdíly. *Medical Tribune* 13/2007. s.: A6.
180. Menstruace mění chuť žen na drogy.. *Lidové noviny*. 10.02.2007. s.: 11. (24.03.2007).
181. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>: Piran N, Robinson S: The association between disordered eating and substance use and abuse in women: a community-based investigation. *Women Health*. 2006. (01.04.2007).
182. www.plbohnice.cz/: Prim. MUDr. Karel Nešpor, CSc. : Alkohol a jiné návykové látky u žen - identifikace a včasná intervence. 2006. (24.03.2007).
183. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>: Nora D. Volkow, M.D. : Message from the Director. The Effects of Stress on Drug Abuse. (24.03.2007).

184. <http://www.emcdda.eu.int/> : Report to the EMCDDA:Report on the drug situation in Hungary. Ministry of Children, Youth and Sports, 2003.(25.11.2004).
185. <http://www.emcdda.eu.int/>: Report to the EMCDDA Spanish National Report 2002,(25.11.2004).
186. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>: Huang B, Dawson DA, Stinson FS et al.: Prevalence, correlates, and comorbidity of nonmedical prescription drug use and drug use disorders in the United States: Results of the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. J Clin Psychiatry. 2006. (10.04.07).
187. <http://www.ajph.org/>: More than a million Americans abuse prescription drugs. American Journal of Public Health, 2004, (20.04.2004).
188. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>: Steentoft A, Simonsen KW et al.: Fatal intoxications among drug addicts in Denmark in 1997. Ugeskr Laeger. 2000. (01.04.2007).
189. <http://www.oas.samhsa.gov/>: Because of improvements and modifications to the 2002 Nonmedical Use of Prescription Pain Relievers. The NSDUH Report, (21.11.2004).
190. Lejčková P., Mravčík V., Radimecký J.: Srovnání užívání drog a jeho dopadů v krajích České republiky v roce 2002: Situační analýza v širším demografickém a socioekonomickém kontextu. Praha, Úřad vlády ČR, 2004.
191. <http://www.drogy – info.cz/>: Užívání návykových látek v ČR ve srovnání s Evropou (17.01.2005).
192. <http://www.emcdda.eu.int/> :Report to the EMCDDA by the Reitox National Focal Point: „Italy“ drug situation 2002, 25.11.2004).
193. <http://www.drugabuse.gov/>: Prescription Pain and Other Medications . NIDA – National Institute of Drug Abuse,(21.11.2004).
194. McCabe SE, Boyd CJ, Young A : Medical and Nonmedical Use of Prescription Drugs among Secondary School Students. J

- Adolesc Health. 2007; 40(1).s.:76–83. NIHPA Author Manuscripts.(10.04.2007).
195. www.incb.org/osn: International narcotics Control Board Report 2006.2007.s.: 1-4; 32-33; 45-47. (01.04.2007)
196. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>: Boyd J.C., Esteban S., Teter J.: Medical and nonmedical use of prescription pain medication by youth in a Detroit-area public school district. Drug Alcohol Depend. 2006. (10.04.2007).
197. www.jointogether.org/: Overall Youth Drug Use Down in 2006, But Survey Sees Trouble Brewing with Inhalants, Prescription Drugs, Smoking. (10.04.2007).
198. <http://www.nida.nih.gov/>: Johnston, LD.;O'Malley, P.;Bachman, JG.; Schulenberg, JE: Monitoring the Future National Survey Results on Drug Use, 1975–2003, vol I: Secondary School Students. (10.04.2007).
199. <http://www.nida.nih.gov/>: Office of Applied Studies. Results from the 2001 National Household Survey on Drug Abuse, vol 1: Summary of National Findings. 2002.(10.04.2007).
200. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>: Sheehan MF, Sheehan DV, Torres A, Coppola A, Francis E.: Snorting benzodiazepines. Am J Drug Alcohol Abuse. 1991;17:457–468.(10.04.2007).
201. Hniličková H., Obršál J., Višňovský P.: Analýza nálezů návykových látek v materiálu Ústav soudního lékařství Lékařské fakulty UK v Hradci Králové v letech 1998-2002. I. Česko – Slovenská konference klinické farmakologie, Rožnov pod Radhoštěm 2003. Abstrakta. s.: 22.
202. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>: Neeleman J, Wessely S.: Drugs taken in fatal and non-fatal self-poisoning: a study in south London.;Acta Psychiatr Scand. 1997.(10.04.2007)
203. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>: Poklis A, Gantner GE. : Drug deaths in St. Louis City and County: a brief survey, 1977-1979. Clin Toxicol. 1981.(01.04.2007).

204. <http://www.ncbi.nlm.gov/>: Johansen SS, Jacobsen C et al.: Fatal cases of poisoning in eastern Denmark during a five-year period (1998-2002). *Ugeskr Laeger*. 2006. (01.04.2007).
205. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>: Shah R, Uren Z, Baker A, Majeed A. : Trends in suicide from drug overdose in the elderly in England and Wales, 1993-1999. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2002. (01.04.2007).
206. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>: Steentoft A, Teige B. et al.: Fatal poisoning in drug addicts in the Nordic countries. *Forensic Sci Int*. 2001.(01.04.2007).
207. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>: Borna P, Ekedahl A et al.: Self-poisonings with drugs by adolescents in the Lund catchment area. *Nord J Psychiatry*. 2001. (01.04.2007).
208. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>: Rogde S, Hougen HP, Poulsen K. : Suicides in two Scandinavian capitals--a comparative study. *Forensic Sci Int*. 1996. (11.04.2007).
209. Dhossche DM, Rich CL, Ghani SO, Isacson G. : Patterns of psychoactive substance detection from routine toxicology of suicides in Mobile, Alabama, between 1990 and 1998. (01.04.2007).
210. <http://www.ncbi.nlm.gov/>: Simonsen KW.: Fatal poisonings among drug addicts in Funen and South Jutland during the period 1989-1991. *Ugeskr Laeger*. 1993.(01.04.2007).
211. Zaostřeno na drogy 1/2003, roč. první. Praha, Úřad vlády ČR, NMSDDA, 2003.
212. <http://www.adiktologie.cz/>: Záborský Tomáš, MUDr., Ph.D.: Drogy a dopravní nehody.2006. (13.02.2007).
213. <http://www.ncbi.nlm.gov/>: Koski A, Ojanpera I, Vuori E. : Interaction of alcohol and drugs in fatal poisonings. *Hum Exp Toxicol*. 2003. (01.04.2007).
214. <http://www.dawninfo.samsha.gov/>: The DAWN Report: Oxycodone, Hydrocodone, and Polydrug Use. Drug Abuse Warning Network, 2002. SAMSHA, 2004.(21.11.2004).

215. <http://www.ncbi.nlm.gov/>: Isbister GK, O'Regan L, Whyte IM.: Alprazolam is relatively more toxic than other benzodiazepines in overdose. Br J Clin Pharmacol. 2004. (22.03.2007).
216. <http://www.ncbi.nlm.gov/>: Buckley NA, Dawson AH et al.: Relative toxicity of benzodiazepines in overdose. BMJ. 1995. (22.03.07).
217. Tomková J., Višňovský P.: Preskripce léků s návykovým potenciálem – analýza běžné spotřeby v pražské lékárně. Univerzita Karlova v Praze Farmaceutická fakulta v Hradci Králové; Rožnov P. Radhoštěm, Abstrakt, 2003.
218. <http://www.ncbi.nlm.gov/>: Pedersen W, Lavik NJ.: Adolescents and benzodiazepines: prescribed use, self-medication and intoxication. Acta Psychiatr Scand. 1991;s.:94 - 98.(01.04.2007).
219. Sean Esteban McCabe and Carol J. Boyd : Sources of prescription drugs for illicit use. Addict Behav. 2005.(10.04.2007).
220. <http://www.drogy-info.cz/>: Deadly 'Drug Corner' Moves To Your Computer. ScienceDaily, 2003.(25.11.2004).
221. <http://www.nida.nih.gov/>: Thomas L. Patterson, Ph.D.: Prescription Drug Abuse and Misuse in the Elderly.(24.03.2007).
222. Jan Kulhavý: Kdo bude varovat před falešnými léky? Medical Tribune 20/2007. s.: B8.
223. Kohoutová M.: Analýza preskripce léků s návykovým potenciálem. Rigorózní práce. Hradec Králové. 2004.
224. Bokůvková E.: Sledování léků s návykovým potenciálem ze skupiny benzodiazepinů a nebenzodiazepinových hypnotik. Rigorózní práce. Hradec Králové. 2003.
225. Višňovský P., Tomková J., Hnilíčková H. , Obršál J.: Benzodiazepiny v roce 2002 z pohledu výdeje v některých lékárnách a nálezů Toxikologické laboratoře Ústavu soudního lékařství. Farmaceutická fakulta a Lékařská fakulta UK v Hradci Králové. Rožnov pod Radhoštěm, 1. Česko – slovenská konference klinické farmakologie, abstrakty, 2003.

226. Hniličková H., Višňovský P.: Nálezy návykových látek v materiálu Ústavu soudního lékařství LF UK v Hradci Králové v letech 1998 – 2002. Katedra farmakologie a toxikologie FaF UK v Hradci Králové. Brno, Farmakologické dny, Československá Fyziologie, 2003.
227. Jozef Kolář, Markéta Krejčířová: Retrospektivní analýza preskripce léčivých přípravků plně hrazených pacientem. Klinická Farmakologie a Farmacie 2005; 19: s.:2–16.str.13.
228. Tomková J., Gajdoš J., Višňovský P.: Spotřeba léků s návykovým potenciálem - Analýza preskripce v některých pražských a mimopražských lékárnách. IX. Pracovní konference o terapeutickém monitorování hladin léčiv (TDM), Rožnov, říjen 2002. Abstrakta, s. 37.
229. Kudrle, S.; Podlipný, J.: . Závislost spojená s užíváním léků. Adiktologie 2-2005. Supplementum.
230. Irena Kašáková: Znáte hranice závislostí? Litoměřický deník 07.12.2006. Rubrika: Zdraví extra.s.: 16.
231. <http://imm.newtonit.cz/drogy/>: Petr Veselý: Závislost na lécích vzniká nepozorovaně. STYL. 31.10.2006. Rubrika: Zdravé rady. s.: 12.(24.03.2007).
232. Hana Čápková: Pilulky štěstí a dobré nálady. Týden. 25.9.2006. s.: 40.